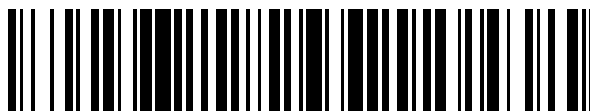


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 956**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2015 PCT/EP2015/001368**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16000827**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2015 E 15739513 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3164397**

54 Título: **Derivados azepanilo y composiciones farmacéuticas que los comprenden con actividad antiparasitaria**

30 Prioridad:

04.07.2014 EP 14002292

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

18.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SPANGENBERG, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 716 956 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

Derivados azepanilo y composiciones farmacéuticas que los comprenden con actividad antiparasitaria

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la producción y uso farmacéutico de compuestos antiparasitarios. Más en particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i), y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias como el paludismo y el paludismo cerebral.

10

ANTECEDENTES

El paludismo constituye uno de los problemas sanitarios mundiales más devastadores en la historia de la humanidad. La infección con parásitos del paludismo afecta a más de 207 millones de personas al año y mata a ~627 000 niños (Informe mundial sobre el paludismo 2013). Más del 85 % de los casos de paludismo y el 90 % de las muertes debidas al paludismo se producen en el África Subsahariana, principalmente en niños pequeños (es decir, menores de 5 años).

15

El paludismo es una enfermedad protozoaria causada por la especie *Plasmodium*, que se transmite por el mosquito *Anopheles*. Hasta la fecha se conocen más de 400 especies de anofelinos, aunque tan solo en torno a 25 son buenos vectores para la transmisión de la enfermedad (Sinka ME, y cols., Parasit Vectors 2012; 5: 69). Se conocen aproximadamente 200 especies de *Plasmodium* (cf. Martinsen y cols., Mol Phylogenet Evol. 2008 Abr; 47(1):261-73), de las cuales, solo cinco especies del género causan todas las infecciones palúdicas en seres humanos. La mayoría de los casos están causados por *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax*, aunque las infecciones en humanos también pueden estar causadas por *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y, en algunas zonas del sudeste de Asia, por *Plasmodium knowlesi* (paludismo del mono). Prácticamente todas las muertes están causadas por el paludismo por *P. falciparum*. El paludismo en el embarazo, que está causado por *P. falciparum* y *P. vivax*, causa mortalidad indirecta debido al aborto y al retraso del crecimiento intrauterino, lo que aumenta la mortalidad infantil (Whitey cols., (2014) Lancet; 383: 723-35).

20

25

30

La patogénesis del paludismo es multifactorial y puede tener como consecuencia secuelas graves debido a tres acontecimientos fisiopatológicos principales: (i) destrucción de eritrocitos; (ii) adhesión de los eritrocitos infectados a las venas capilares y (iii) excesiva respuesta proinflamatoria. La excesiva respuesta proinflamatoria es responsable de los signos y síntomas de tipo septicémico, como escalofríos intensos y moderados, cefalea, fiebre en agujas, sudoración, vasodilatación e hipoglucemia (Clark y cols., Malaria Journal 5 (2006); Stevenson y cols., Nat. Rev. Immunol. 4:169-180 (2004); Schofield y cols., Nature Reviews Immunology 5:722-735 (2005)). El paludismo cerebral es una complicación neurológica grave de la infección palúdica y constituye la causa principal de encefalopatía no traumática aguda en los países tropicales (Idro y cols., Lancet Neurol. 4: 827-840 (2005)).

35

40

El ciclo de vida de *P. falciparum* comienza con la inoculación de esporozoítos móviles en la dermis de un ser humano a través de un mosquito anofelino. Los esporozoítos viajan entonces hasta el hígado, donde invaden los hepatocitos y se multiplican. Aproximadamente una semana después, los esquizontes hepáticos estallan, liberando un gran número de merozoítos al torrente circulatorio. Los merozoítos a su vez invaden los eritrocitos y comienzan el ciclo asexual del *P. falciparum*. Una vez dentro del eritrocito, los merozoítos se desarrollan dentro de vacuolas parasitóforas donde sufren varios cambios bioquímicos y morfológicos que se pueden identificar en tres fases conocidas como anillo, trofozoito y esquizonte. Tras su proliferación en los eritrocitos, los eritrocitos infectados se rompen y liberan los merozoítos, lo que permite la continuidad del ciclo intraeritrocítico (Bannister y cols., (2000) Parasitol Today 16: 427-433).

45

50

La enfermedad comienza cuando el número total de parásitos asexuales en circulación alcanza en torno a los 100 millones. Algunos parásitos se desarrollan en formas sexuales (gametocitos). Los gametocitos son ingeridos por un mosquito anofelino cuando se alimenta y se reproducen sexualmente, formando un ooquineto y posteriormente un ooquiste en el intestino del mosquito. El ooquiste estalla y libera esporozoítos, que migran hasta las glándulas salivales en espera de ser inoculados la siguiente vez que el mosquito se alimente de sangre. Normalmente, el ciclo completo dura aproximadamente 1 mes.

55

60

Recientemente se ha demostrado que los esporozoítos inyectados primero atraviesan la dermis y solo unos pocos de ellos migran a los vasos capilares, mientras que otros migran a los vasos linfáticos y dan lugar a formas exoeritrocíticas, que no se conocían hasta hace poco. Las formas exoeritrocíticas pueden tener un efecto importante sobre el sistema inmunológico del huésped (Amino R, y cols., (2006) Nat Med 12: 220-224).

En el torrente sanguíneo, algunos parásitos se desarrollan en gametocitos, que son la forma infecciosa del *P. falciparum* para su mosquito vector en el que tiene lugar el ciclo sexual. Una vez en el mosquito, los gametocitos maduran en el intestino del mosquito, proceso que también se conoce como gametogénesis. A la maduración le sigue la fertilización con la unión de los gametos masculino y femenino, lo que da lugar a la formación de un cigoto. A continuación, los cigotos migran y se adhieren al epitelio intestinal, donde se desarrollan en un ooquiste. Tras la ruptura del ooquiste se liberan los esporozoítos, que a continuación migran a la glándula salival del mosquito y son liberados mientras que este se alimenta (Ghosh A, y cols., (2000) Parasitol Today 16: 196-201).

Además de la gran variedad de formas del parásito en el huésped y en el mosquito vector, una característica notable del ciclo de vida de varias especies de *Plasmodium* es su sincronización y periodicidad. Esta destacada periodicidad en la formación de gametocitos, las formas sexuales del parásito, se ha observado desde principios del siglo pasado, y todas las investigaciones realizadas con varias especies de *Plasmodium* revelan la existencia de un pico de producción de gametocitos durante la noche, cada 24 horas, normalmente a la misma hora de alimentación del mosquito. De esta forma, el ritmo circadiano de los gametocitos probablemente es una adaptación importante para el mantenimiento del ciclo sexual del parásito en el mosquito vector (García CRS, y cols., (2001) J Biol Rhythms 16: 436-443). Hasta ahora sigue sin conocerse la señal responsable de la inducción de la formación de gametocitos en el torrente sanguíneo del huésped vertebrado.

El alto grado de sincronización de las formas asexuales intraeritrocíticas tiene como consecuencia accesos febriles recurrentes y escalofríos, siempre en periodos de tiempo múltiples de 24 horas, coincidiendo con la liberación prácticamente simultánea de miles de millones de merozoítos al torrente sanguíneo. La infección en su fase hemática puede persistir durante meses o años, o durante décadas en casos de infecciones por *P. malariae* cuando no se trata. En regiones tropicales, *P. vivax* recae normalmente cada 3-4 semanas, o cada 6-8 semanas tras el tratamiento cuando los individuos son tratados con fármacos de eliminación lenta que suprimen la primera recaída. En zonas templadas, *P. vivax* puede permanecer latente durante 8-10 meses entre la primera infección y la primera recaída (White NJ., Malar J 2011; 10: e297; White NJ y cols., (2014) Lancet; 383: 723-35). En niños, el paludismo recurrente por *P. falciparum* y *P. vivax* tiene efectos adversos pronunciados ya que interfiere con el crecimiento, el desarrollo y la escolarización.

Las infecciones palúdicas también tienen un fuerte impacto sobre la forma del genoma humano: las distribuciones geográficas de la anemia drepanocítica, hemoglobinas C y E, ovalocitosis, talasemias y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) son aproximadamente similares a las del paludismo antes de la introducción de medidas de control, lo que sugiere que estos trastornos confieren una ventaja en la supervivencia en la presencia de paludismo. En el caso de la hemoglobina S [HbS], el heterocigoto está protegido contra el paludismo, mientras que el homocigoto contrae anemia drepanocítica. Los cambios genómicos adaptativos que confieren mecanismos de protección contra el paludismo incluyen disminución del crecimiento del parásito a bajas tensiones de oxígeno (hemoglobina AS [HbAS], reducción de la citoadherencia (hemoglobinas AC [HbAC] y CC [HbCC], HbAS), reducción de la invasión (ovalocitosis), reducción de las densidades del parásito (deficiencia de G6PD) y reducción de la multiplicación a densidades altas (hemoglobina AE [HbAE]) (White NJ y cols., (2014) Lancet; 383: 723-35).

El objetivo principal del tratamiento del paludismo es asegurar la eliminación rápida y completa del parásito *Plasmodium* de la sangre del paciente para prevenir la progresión del paludismo no complicado a enfermedad grave o muerte, y prevenir la infección crónica que causa anemia relacionada con paludismo. Asimismo, desde una perspectiva de salud pública, es importante reducir la transmisión de la infección a otras personas por medio del tratamiento, reduciendo el reservorio infeccioso y previniendo la aparición y propagación de resistencia a medicamentos antipalúdicos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tratamientos combinados a base de artemisinina (TCA) para el tratamiento del paludismo no complicado causado por el parásito *P. falciparum*. Gracias a la combinación de dos compuestos activos con diferentes mecanismos de acción, los TCA constituyen los medicamentos antipalúdicos más efectivos disponibles hoy en día. La OMS recomienda actualmente cinco TCA para su uso contra el paludismo por *P. falciparum*. La elección del correspondiente TCA se basa en los resultados de los estudios de eficacia terapéutica contra el paludismo causado por cepas locales de *P. falciparum*.

En el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*, artemisinina y sus derivados no se deben usar como monoterapia oral ya que favorecen el desarrollo de la resistencia a artemisinina en el parásito. Además, se prefieren y recomiendan encarecidamente formulaciones de dosis fija, que combinan dos compuestos activos diferentes coformulados en un único comprimido en lugar de combinaciones en comprimidos sueltos o en blísteres o paquetes conjuntos, puesto que facilitan el cumplimiento terapéutico y reducen el uso potencial de componentes individuales de medicamentos en blísteres conjuntos como monoterapia. Una pauta terapéutica de *P. falciparum* para niños y adultos normalmente comprende la administración de 2,4 mg/kg de artesunato

mediante inyección intravenosa o intramuscular, seguido de 2,4 mg/kg a las 12 y 24 h con inyecciones continuadas una vez al día si es necesario. Cuando no se puede administrar el tratamiento inyectable, los pacientes con paludismo grave deben recibir inmediatamente tratamiento con artesunato intrarrectal y remitidos a un centro apropiado para su completo tratamiento parenteral.

5

La aparición de resistencia a los fármacos antipalúdicos es un problema importante en el mundo tropical y subtropical, lo que constituye un fenómeno común para todos los fármacos antiinfecciosos que se puede definir como una reducción codificada genéticamente en la eficacia de un fármaco. Los fármacos antipalúdicos se encuentran entre los fármacos usados con más frecuencia en todo el mundo. Históricamente, la administración de estos fármacos ha quedado relativamente sin supervisión lo que, en combinación con su frecuencia de uso, ha causado la sucesiva pérdida de eficacia de los fármacos utilizados como tratamientos de primera línea, como cloroquina, proguanil, pirimetamina, sulfadoxina-pirimetamina y mefloquina. Estos fármacos se han vuelto incapaces de producir una respuesta clínica del 90 % en muchas zonas en la que se ha utilizado intensivamente (Ding y cols., (2012) *Malaria Journal* 11:292).

10

15

Algunos medicamentos antipalúdicos son más propensos a la resistencia que otros, por ejemplo, las cepas resistentes a cloroquina tardaron décadas en aparecer, mientras que para otros fármacos, como atovacuona, que es un inhibidor de la cadena de electrones, la resistencia surgió casi en paralelo con su primer uso clínico. Los estudios han demostrado que las diferencias en el aumento de la resistencia a un fármaco tienen una base molecular: la resistencia a cloroquina requiere varias mutaciones en el transportador *pfcr1* (transportador de resistencia a cloroquina), mientras que la resistencia a atovacuona solo requiere una única mutación puntual en el citocromo codificado en mitocondrias *bc1 pfcytb* (citocromo b) (Korsinczky M. y cols., *Antimicrob Agents Chemother* (2000) 44:2100-2108). Son varios los factores que influyen en la aparición de resistencia y en su propagación. Entre ellos se encuentra el nivel de inmunidad frente al parásito del paludismo en la población; por ejemplo, en zonas de transmisión baja o inestable, la resistencia a fármacos se propaga rápidamente. Esto se debe a la inmunidad mínima de la población, por lo que las infecciones parasitarias causan enfermedades sintomáticas agudas que tienen más probabilidades de ser tratadas. Por consiguiente, la resistencia a fármacos se propaga probablemente con más rapidez debido a la elevada presión del fármaco sobre los parásitos existentes en estas zonas. En zonas con un elevado nivel de inmunidad a la enfermedad, la propagación de la resistencia a fármacos está limitada. Aquí, la necesidad de tratamiento se reduce, debido a que hay menos síntomas clínicos en esta población.

20

25

30

Hasta la fecha, el desarrollo de resistencia a artemisinina ha sido relativamente lento. Esto se debe en parte a la recomendación de la OMS de utilizar únicamente combinaciones de dosis fija de derivados de artemisinina con otros antipalúdicos. No obstante, están apareciendo en Camboya y Tailandia los primeros signos de reducción de la actividad antiparasitaria de las artemisininas, manifestándose como una reducción en el tiempo de eliminación del parásito.

35

Se han desarrollado diversos fármacos antipalúdicos para superar la resistencia del paludismo y proporcionar opciones de tratamiento nuevas y eficaces: Los alcaloides de carbazoles naturales se han empleado para el tratamiento del paludismo en la medicina popular (*Heterocycles*, Vol. 79, 2009, páginas 121-144).

40

Las calotrixinas A y B tienen un posible efecto antipalúdico (*Tetrahedron* 55 (1999) 13513-13520). Se han sintetizado derivados de carbazoles para inhibir la enzima de biosíntesis de pirimidina de *Plasmodium falciparum* (*J. Med. Chem.*, 2007, 50, 186-191). Se han descrito otros derivados de carbazoles en los documentos WO0129028, WO2010/010027, WO2007/062399, WO2005/074971 y WO02/060867. La identificación y optimización de compuestos aminoalcohol-carbazol con propiedades antipalúdicas se describe en *ACS Medical Chemistry Letters* vol. 4, no. 11, 14 de noviembre de 2013, páginas 1037-1041.

45

A pesar de los incontables esfuerzos para controlar el paludismo y su mayor propagación, existe una necesidad continua de fármacos antipalúdicos nuevos y eficaces que superen la resistencia emergente a los fármacos antipalúdicos actualmente disponibles.

50

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos nuevos y eficaces para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias como el paludismo.

55

RESUMEN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula (i) y sus subfórmulas, como se describe en este documento, son eficaces para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias, como por ejemplo el paludismo.

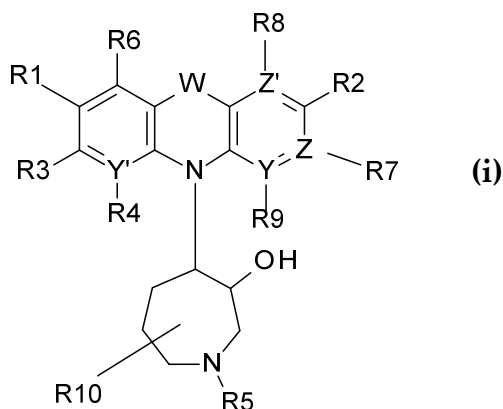
60

En consecuencia, la presente invención proporciona en una primera realización un compuesto de fórmula (i)

5

10

15



donde

20

W se selecciona entre un enlace C-Sp²-Sp²-C, O, SO₂, S, N

Z se selecciona entre C o N,

25

Z' se selecciona entre C o N,

Y' se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

30

R1 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R2 indica H, halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, Alq, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂alquilo, NO₂, ceto, amino o amida,

35

R3 indica H, halógeno, CF₃, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R4 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

40

R5 indica H, alquilo, bencilo, amida, sulfonamida, Alq, alcoxi, NO₂, alcoxi, OMe, NO₂, ceto, amino o amida,

R6 indica H, alquilo, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R7 indica H, halógeno, SO₂, SO₂Alq o S-Alq, Alq, alcoxi, ceto, amino o amida,

45

R8 indica H, halógeno, CF₃, alq, alcoxi, ceto, amino, amida, SO₂, S-Alq,

R9 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino, amida, azepanilo, azepanil-3-ol o amino-azepanil-3-ol

50

R10 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, arilo, hidroxilo, amino o amida,

y

55

Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR-, -NR- o S, o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

60

Según una realización, la presente invención proporciona un compuesto según la fórmula (i), donde R1 es H, halógeno, CF₃, NO₂.

- En una realización, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i), donde R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂.
- En una realización, el compuesto de la invención según la fórmula (i), donde R1, R2 son ambos H, Cl, F, CF₃ o NO₂.
- 5 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos según las realizaciones anteriores, donde W es un enlace C-Sp²-Sp²-C, por ejemplo, un enlace sencillo C-C.
- Según una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde W es O.
- 10 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde W es SO₂.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde W es N.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde W es S.
- 15 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde los sustituyentes R3, R4, R5, R7, R8, R9 y R10 son H.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y es C o N.
- 20 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y' es C o N.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y' y Z' son ambos C.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Z, Z' son ambos N.
- 25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y', Z' son ambos N para la fórmula (i) de la invención.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Z, Z' son ambos N e Y, Y' son ambos C.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Z, Z' son ambos C e Y, Y' son ambos N.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Z, Z' e Y, Y' son C.
- Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R1, R2 son ambos H, Cl o ambos son CF₃ o ambos son NO₂.
- 35 En una realización, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde el sustituyente R1 es H, Cl, F, CF₃ o NO₂.
- En una realización, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde el sustituyente R2 es H, Cl, F, CF₃ o NO₂.
- 40 Según una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R8 es SO₂Alq, o R8 es ceto (-CO) o R8 es NO₂.
- Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R6 es alcoxi o ceto (-CO).
- En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R6 se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi o terc-butoxi.
- 45 En una realización, los compuestos de la presente invención de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores para los que R3 es alcoxi, NO₂ o amino (NH₂).
- En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R3 se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi o terc-butoxi.
- 50 En una realización, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R4 se selecciona entre H, metoxi, etoxi o NO₂.
- Según una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (i) según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R10 es CF₃ o ceto.
- 55 En una realización, la presente invención proporciona compuestos según una cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R9 y R10 son ambos H.
- Según un objeto, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (i) como se describe en este documento.
- 60 En una realización, los compuestos de fórmula (i) de la invención o cualquiera de sus subfórmulas como se describe en este documento (p. ej., fórmula (I)) como se define en este documento son para uso como medicamento, preferiblemente para uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades infecciosas y parasitarias como se describe en este documento.

Más específicamente, los compuesto de fórmula (i) de la invención o cualquiera de sus subfórmulas como se describe en este documento (p. ej., fórmula (i)) como se describe en este documento son para uso en el tratamiento del paludismo o el paludismo cerebral.

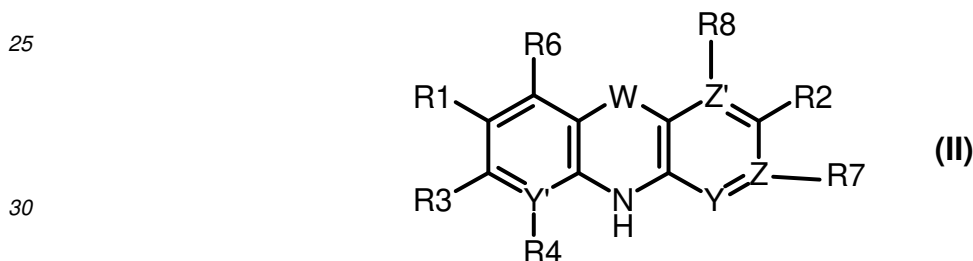
5 En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores y/o sus derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

10 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la invención como se describe anteriormente, comprenden además al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional.

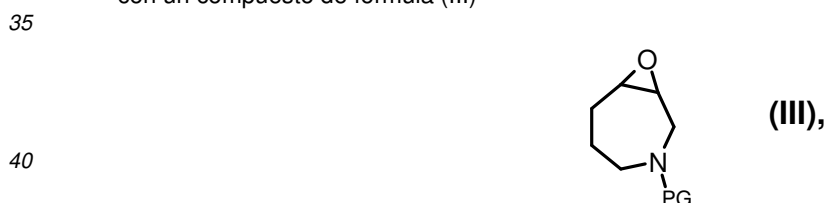
15 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por la que según una realización más específica de la presente invención, la enfermedad parasitaria se selecciona entre el grupo de paludismo, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis, más específicamente, la enfermedad parasitaria es el paludismo.

20 Según un objeto o realización, la presente invención proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende los pasos de

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R1-R8 e Y', Y, Z, Z' son como se define anteriormente:



35 con un compuesto de fórmula (III)



(b) eliminar el grupo protector (GP).

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Aunque la presente invención se describe en detalle a continuación, debe entenderse que esta invención no se limita a las metodologías, protocolos y reactivos en particular descritos en este documento ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en este documento tiene el propósito únicamente de describir realizaciones en particular y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitada exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto en la materia.

55 A continuación se describirán los elementos de la presente invención. Estos elementos se enumeran con realizaciones específicas, sin embargo, debe entenderse que pueden combinarse de cualquier manera y en cualquier número para crear realizaciones adicionales. No debe interpretarse que los ejemplos y las realizaciones preferidas descritos de modo diverso limitan la presente invención solo a las realizaciones descritas explícitamente. Debe entenderse que esta descripción apoya y abarca realizaciones que combinan las realizaciones descritas explícitamente con cualquier número de los elementos descritos y/o preferidos.

Asimismo, cualquier permutación y combinación de todos los elementos descritos en esta solicitud debe considerarse revelada por la descripción de la presente solicitud a menos que el contexto indique otra cosa.

A través de esta especificación y las reivindicaciones que le siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que el término «comprender», y variaciones como «comprende» y «comprendiendo», implica la inclusión de un miembro especificado, entero o en fases, pero no la exclusión de cualquier otro miembro no especificado, entero o en fases. El término «constar de» es una realización particular del término «comprender», en el que se excluye cualquier otro miembro no especificado, entero o en fases. En el contexto de la presente invención, el término «comprender» abarca el término «constar de».

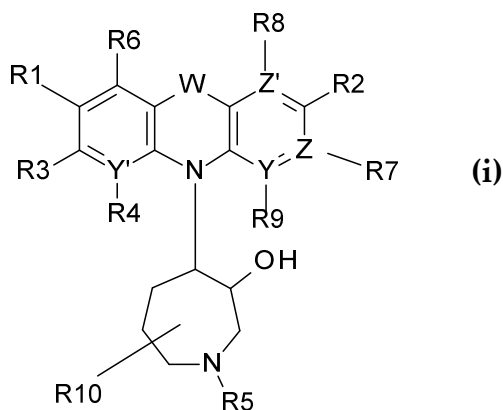
Se debe interpretar que los términos «un/una» y «el/la» y referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el plural como el singular, a menos que se indique otra cosa en este documento o lo contradiga claramente el contexto. La relación de intervalos de valores en este documento pretende simplemente servir como un método abreviado de hacer referencia individualmente a cada valor independiente que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique otra cosa en este documento, cada valor individual se incorpora dentro de la especificación como si se enumerara individualmente en este documento. Ningún texto de la especificación debe interpretarse como que indica algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

A lo largo del texto de esta especificación se citan varios documentos.

Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder a dicha memoria descriptiva en virtud de la invención previa.

Los compuestos químicos como se describe en la presente invención se denominan según la nomenclatura IUPAC, a menos que se indique otra cosa, por ejemplo, los átomos y/o moléculas se indican por su nomenclatura IUPAC.

Los objetivos descritos se resuelven por la presente invención, preferiblemente por el contenido de las reivindicaciones adjuntas. Más preferiblemente, la presente invención se resuelve según una primera realización por un compuesto según la fórmula (i)



donde

W se selecciona entre un enlace C-Sp²-Sp²-C, O, SO₂, S, N

Z se selecciona entre C o N,

Z' se selecciona entre C o N,

Y' se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

R1 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R2 indica H, halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, Alq, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂alquilo, NO₂, ceto, amino o amida,

ES 2 716 956 T3

R3 indica H, halógeno, CF₃, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

5

R4 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R5 indica H, alquilo, bencilo, amida, sulfonamida, Alq, alcoxi, NO₂, alcoxi, OMe, NO₂, ceto, amino o amida,

R6 indica H, alquilo, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

10

R7 indica H, halógeno, SO₂, SO₂Alq o S-Alq, Alq, alcoxi, ceto, amino o amida,

R8 indica H, halógeno, CF₃, alq, alcoxi, ceto, amino, amida, SO₂, S-Alq,

15

R9 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino, amida, azepanilo, azepanil-3-ol o amino-azepanil-3-ol

R10 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, arilo, hidroxilo, amino o amida,

20

y

Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR, -NR- o S, o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono,

25

y

sus sales, ésteres y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en forma enantioméricamente pura o mezcla enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como una mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.

30

El término «alquilo», como se usa para el compuesto de la invención según la fórmula (i), significa grupos hidrocarburo saturados lineales, ramificados o cíclicos (es decir, grupos cicloalquilo). Alquilo también puede referirse por ejemplo a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El término «alquilo», como se usa para el compuesto de la invención, también puede referirse a metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término «heteroalquilo», como se usa para compuestos de fórmula (I) en la presente invención, significa un grupo alquilo con al menos un átomo dentro de la cadena que no es carbono. Los heteroátomos preferidos son azufre, oxígeno y nitrógeno.

35

40

El término «alcoxi», como se usa con la fórmula (i) de la invención, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo). En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos por oxígeno que comprenden 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y puede por ejemplo referirse a metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, i-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, incluidos sus isómeros. En consecuencia, el término «OMe», como se usa con el compuesto de la invención, se refiere a un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono, por ejemplo, O-CH₃.

45

50

El término «S-alquilo», como se usa para compuestos de la invención según la fórmula (i), se refiere a restos sulfidrilalquilo, que pueden comprender un grupo alquilo lineal o ramificado como se define anteriormente con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6 átomos de hidrógeno, pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR, -NR- o S, o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término «SMe», como se usa para el compuesto de la invención, se refiere a un sulfuro que comprende 1 átomo de carbono, es decir -SCH₃ (tiometilo).

55

60

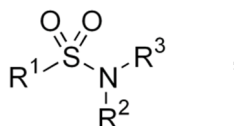
El término «SO₂Alq», como se usa con el compuesto de la invención según la fórmula (i), se refiere a restos sulfonilalquilo, que pueden comprender un grupo alquilo lineal o ramificado como se define anteriormente con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, o un cicloalquilo con 3 a 7

átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6 átomos de H, pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR-, -NR- o S, o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo. 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En consecuencia, el término «SO₂Me», como se usa para los compuestos de la invención, se refiere a restos metilsulfonilo -SO₂CH₃.

El término «halógeno» o «HAL», «hal», como se usa para el compuesto de la invención según la fórmula (I) se referirá a flúor, cloro, bromo o yodo. El término «amino», como se usa con los compuestos de la invención según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe en este documento, se refiere a un grupo -NH₂, grupo -NH-alquilo o grupo -N(alquilo)₂, donde alquilo es como se define anteriormente.

El término «sulfonamida», como se usa en la presente invención para los compuestos de la invención según la fórmula (i), se refiere a un sustituyente que tiene la estructura

15



20

donde por ejemplo R₁, R₂, R₃ pueden ser hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Entre los ejemplos de sulfonamidas usadas con el compuesto de la invención se incluyen, por ejemplo, alquilsulfonamidas, arilsulfonamidas, cicloalquilsulfonamidas y heterociclilsulfonamidas.

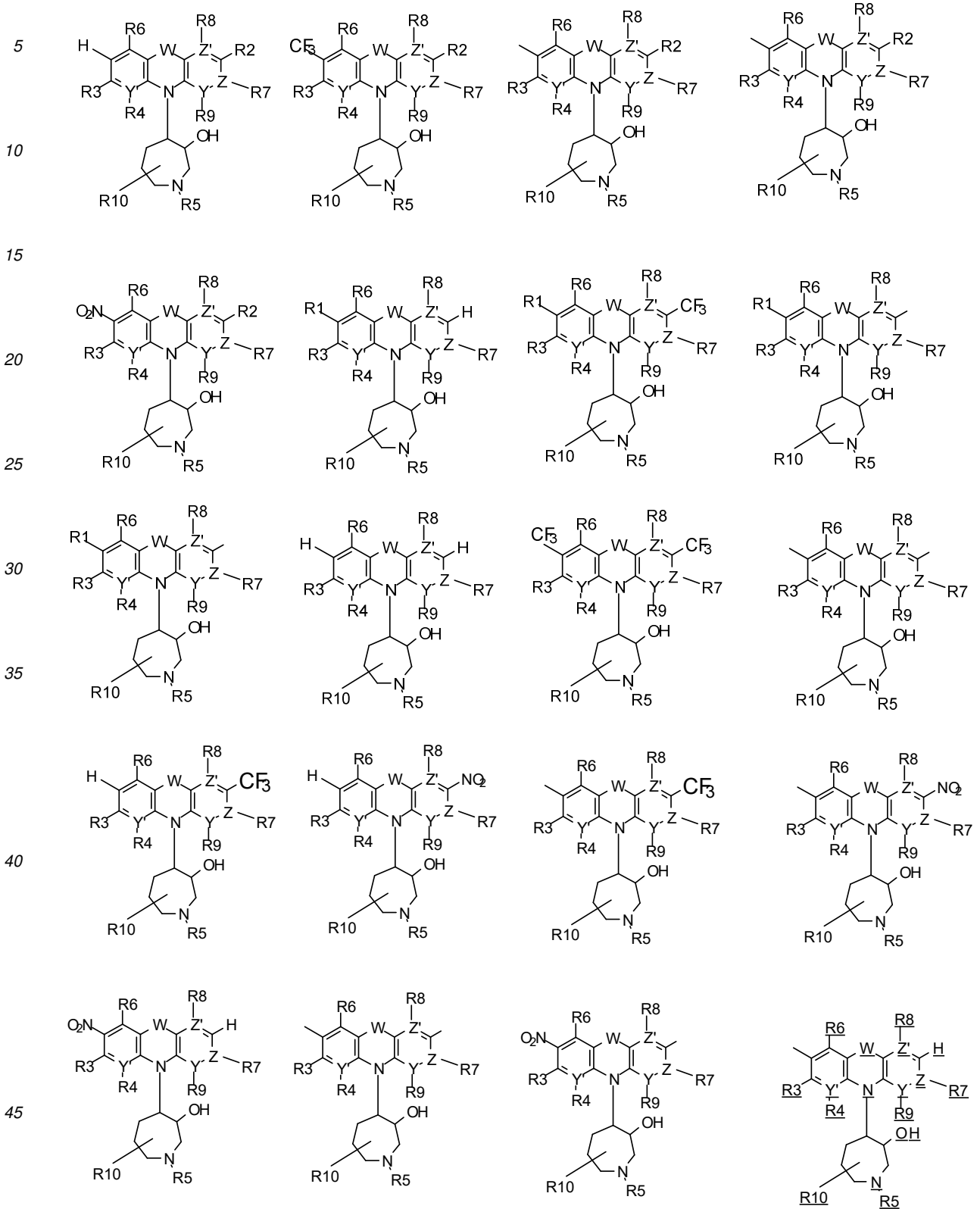
25

Cuando un grupo R, por ejemplo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ o R₈, Hal o Alq está presente más de una vez en un compuesto, cada grupo indica independientemente uno de los significados según se define en este documento. La correspondiente estereoconfiguración de cualquiera de los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ o R₈ y sustituyentes del anillo adyacentes en compuestos de fórmula (i) según la invención puede estar por ejemplo en configuración *trans* o por ejemplo *cis*, por ejemplo la correspondiente estereoconfiguración de R₁, R₂ y los sustituyentes del anillo adyacentes puede por ejemplo estar en configuración *trans*, aunque también es posible la configuración *cis*.

30

Los compuestos preferidos son compuestos de fórmula (i), donde R₁ es uno de H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R₂ es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R₁, R₂ son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R₁ y R₂ pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R₁, R₂ se pueden elegir independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R₁ es H, R₂ es CF₃, o R₁ es CF₃, R₂ es NO₂, o R₁ es NO₂, R₂ es H, o R₁ es Cl, R₂ es NO₂, o R₁ es F, R₂ es Cl, por ejemplo según las siguientes estructuras:

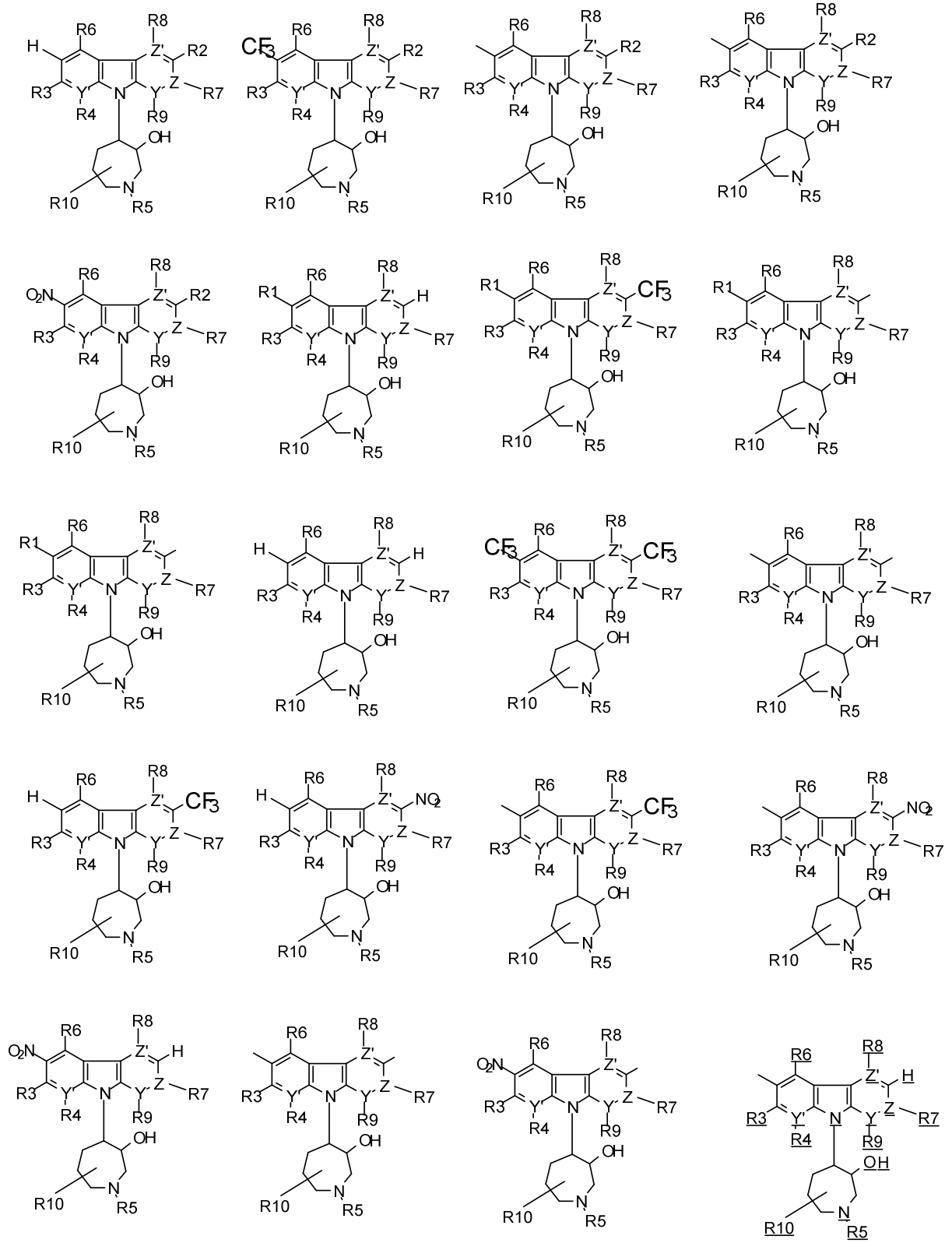
35



50 En una realización, W es un C-Sp2-Sp2-C (enlace sencillo C-C) para los compuestos según la fórmula (i) como se describe anteriormente, donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 pueden ser como

ES 2 716 956 T3

se define anteriormente, por ejemplo, los compuestos de la invención de fórmula (i) pueden comprender las siguientes subfórmulas

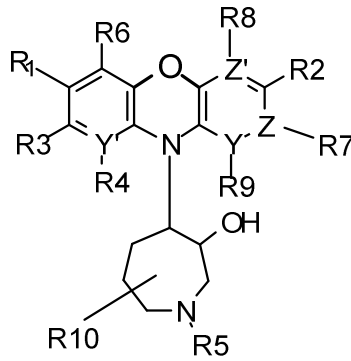


En una realización, W es O para los compuestos de la invención según la fórmula (i) como se describe anteriormente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (i) pueden comprender compuestos de la siguiente subfórmula:

5

10

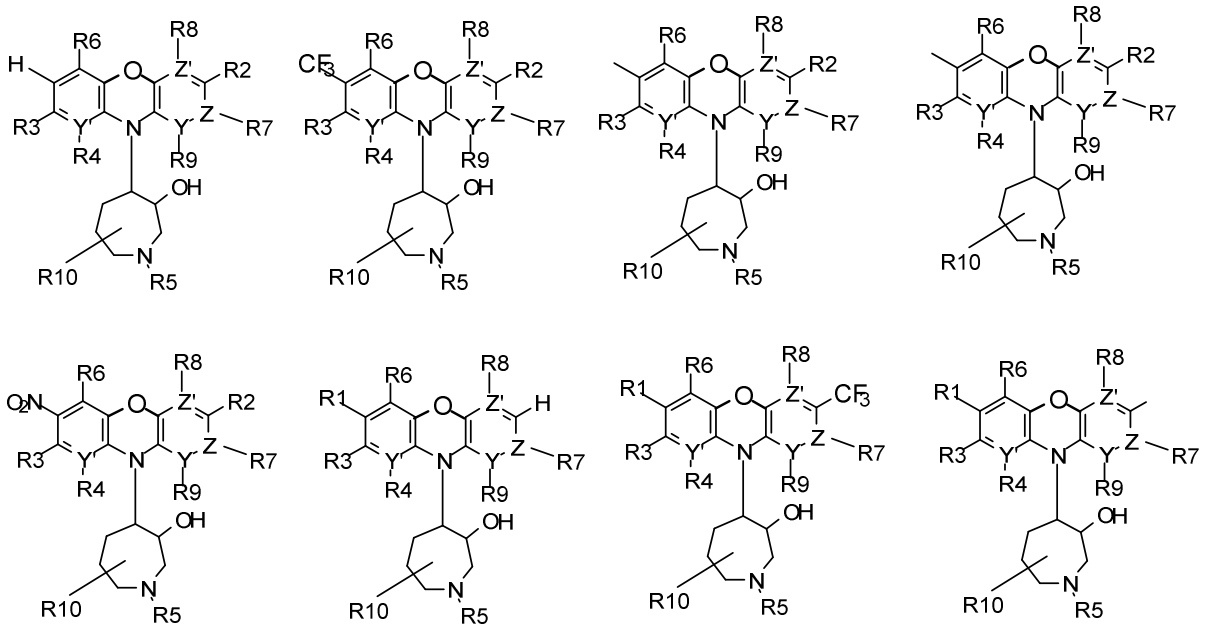
15

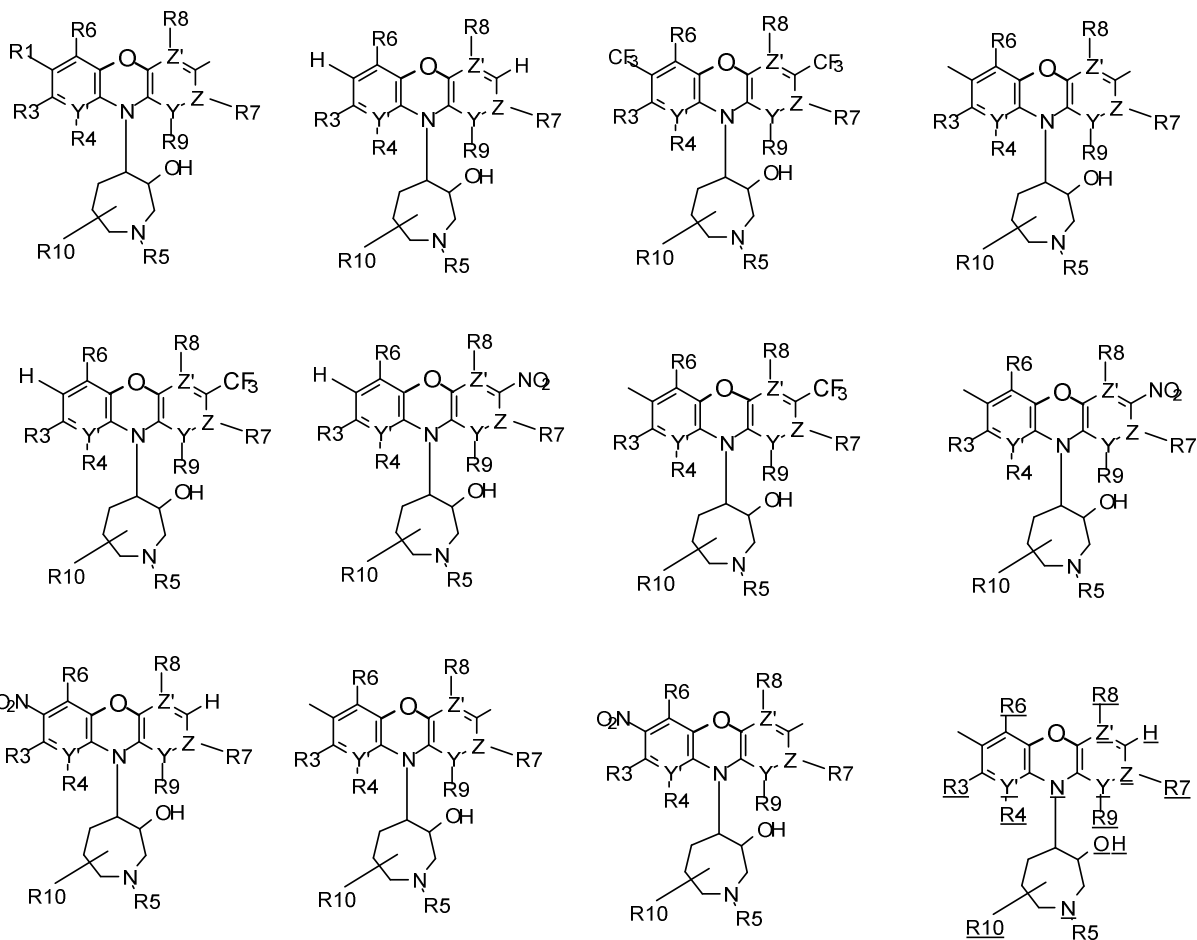


20

donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl, por ejemplo según las siguientes subfórmulas

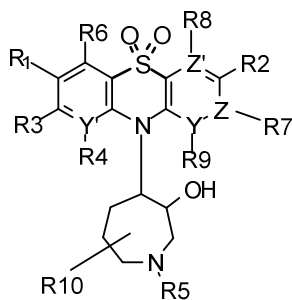
25





En una realización, W es SO₂ para los compuestos según la fórmula (i) como se describe anteriormente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (i) pueden comprender compuestos de la siguiente estructura/subfórmula

5

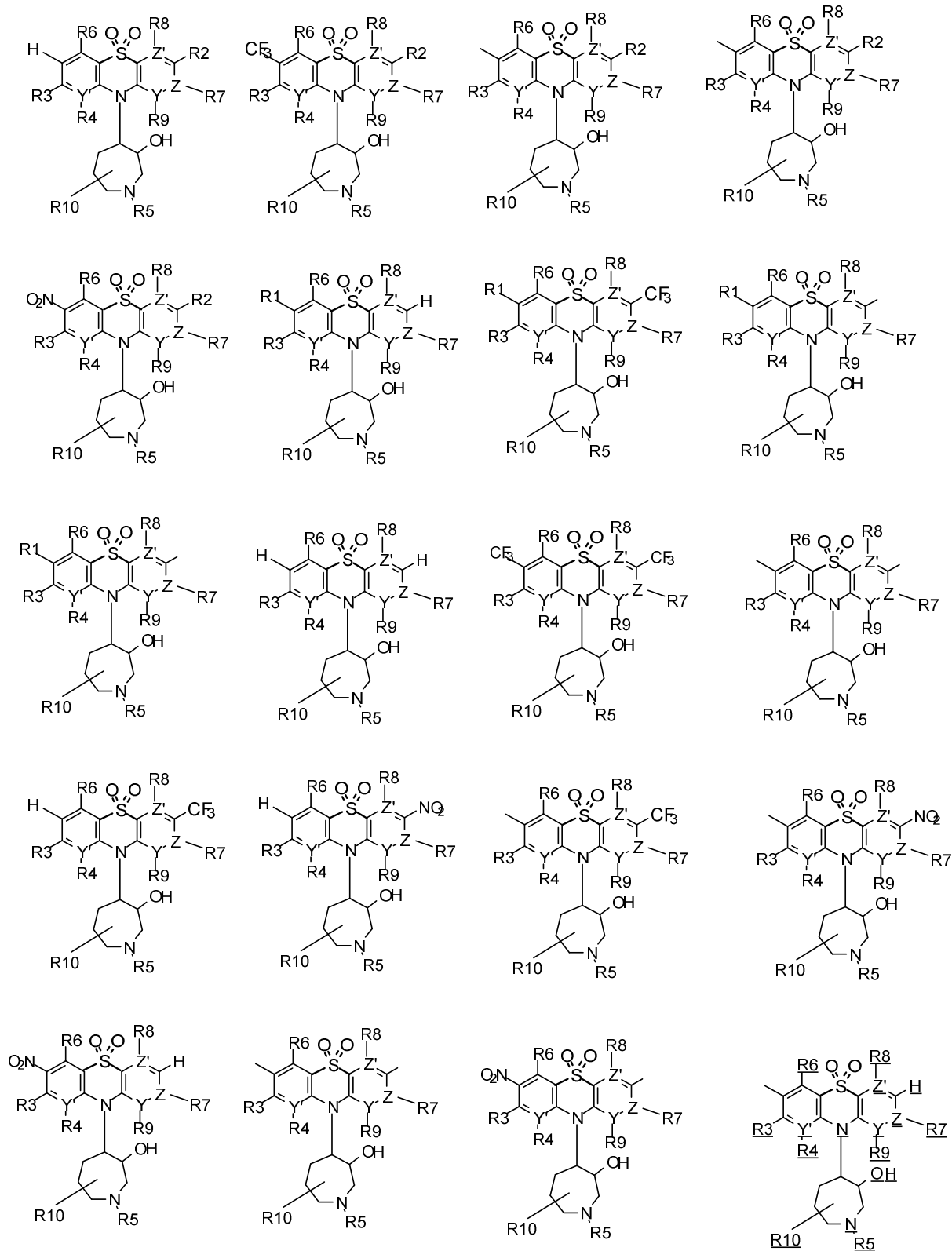


10

15

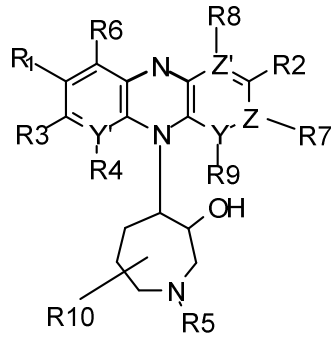
donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl, por ejemplo según las siguientes estructuras:

20



En una realización, W es N para los compuestos según la fórmula (i) como se describe anteriormente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (i) pueden comprender la siguiente estructura

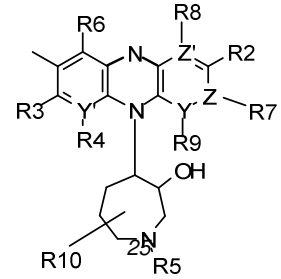
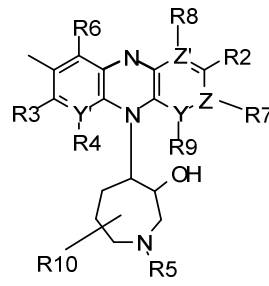
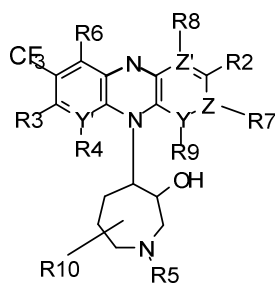
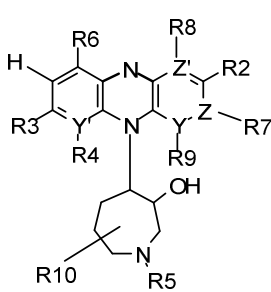
5



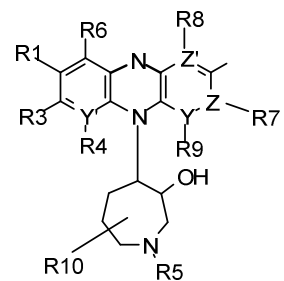
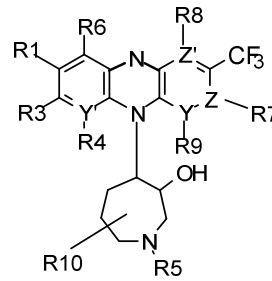
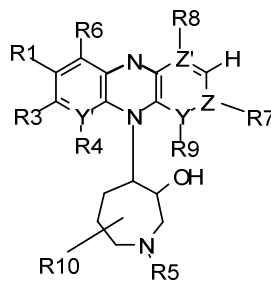
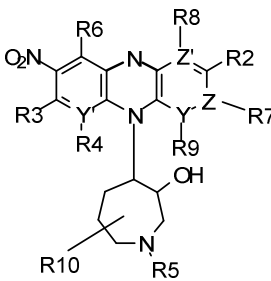
10

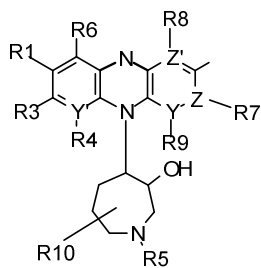
15 donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl, por ejemplo según las siguientes estructuras:

20

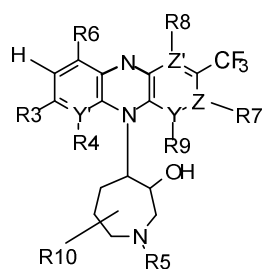
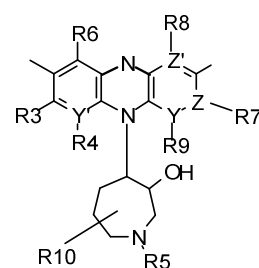
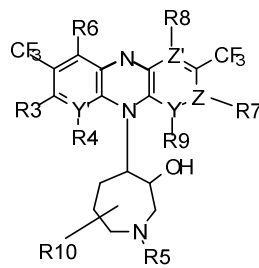
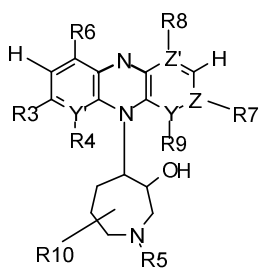


30

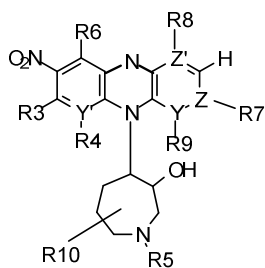
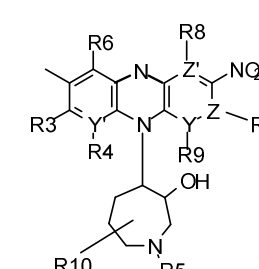
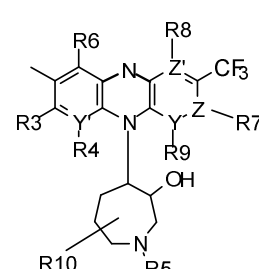
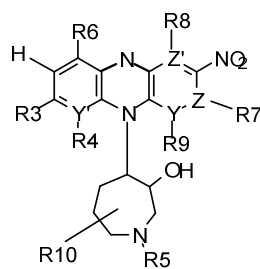




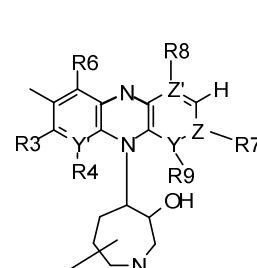
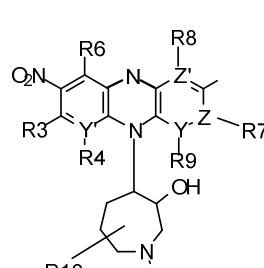
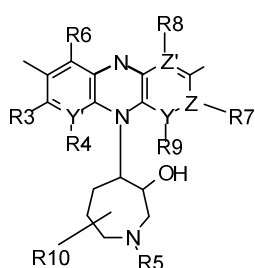
5



10

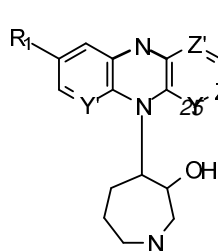


15

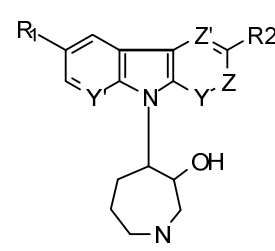
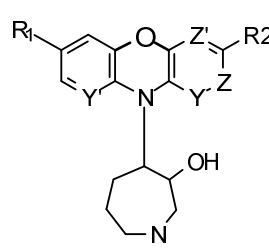
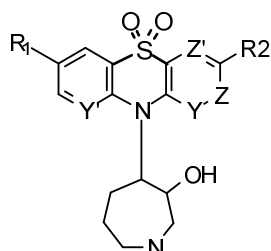


En una realización, los compuestos de fórmula (i) comprenden los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 como se describe anteriormente, que pueden ser por ejemplo H. Por ejemplo, los compuestos según la fórmula (i) pueden comprender compuestos de las subfórmulas generales como se describe a continuación:

20



30

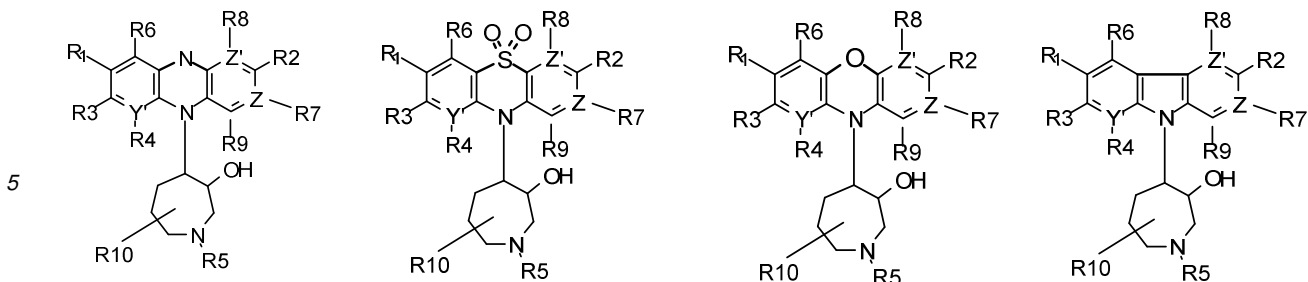


donde los sustituyentes R1, R2 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl.

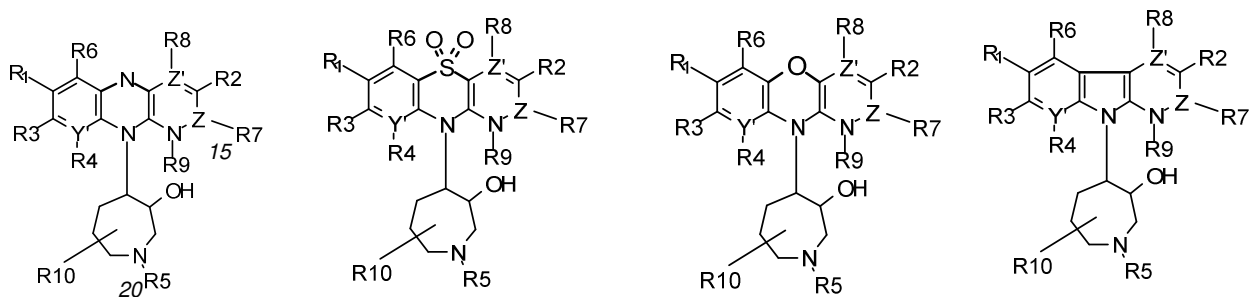
35

En una realización, los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, comprenden compuestos para los que Y puede ser C o N, por ejemplo, los compuestos según la fórmula (i) pueden comprender compuestos según las siguientes subfórmulas:

40



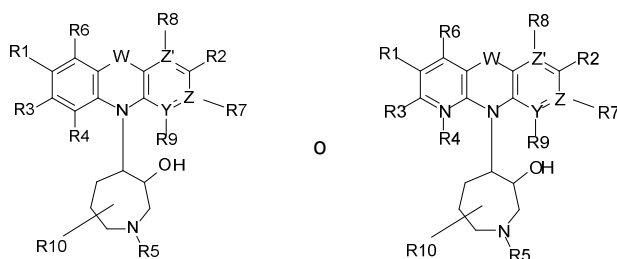
10



25 donde los sustituyentes R1, R2 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl y por ejemplo R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R3-R10 pueden ser H.

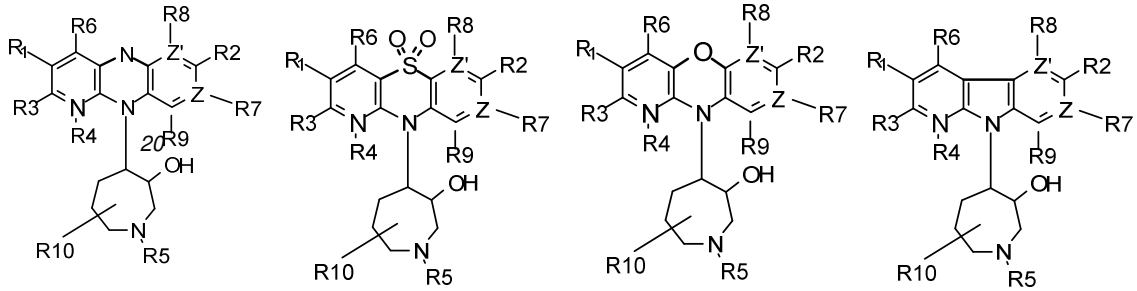
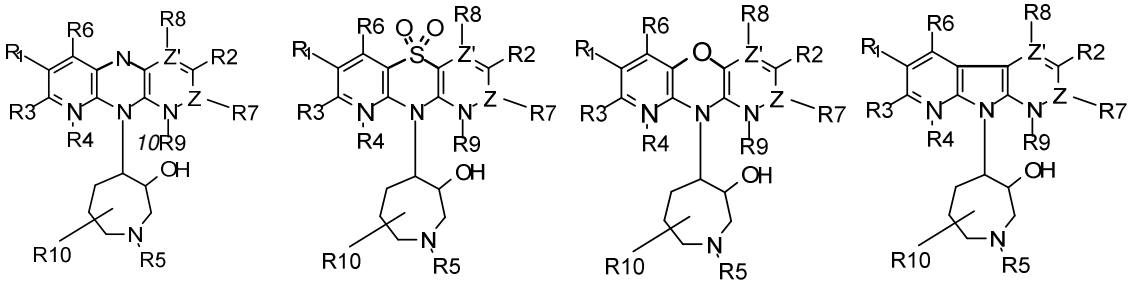
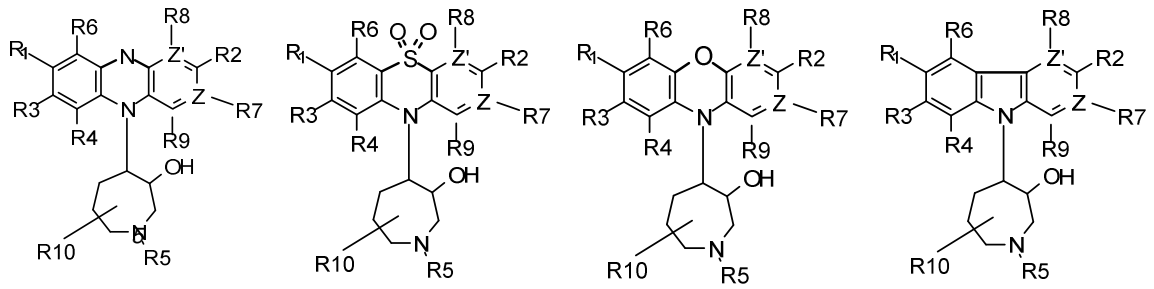
30 En una realización, en los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, Y' puede ser C o N. Por ejemplo, los compuestos pueden comprender compuestos según las siguientes subfórmulas:

35



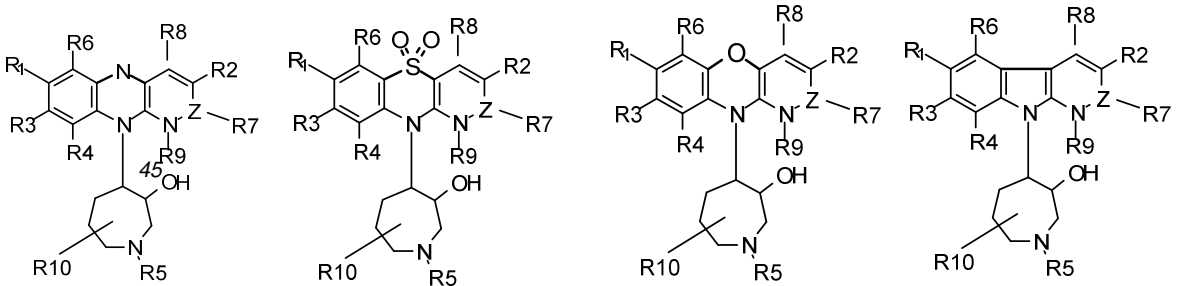
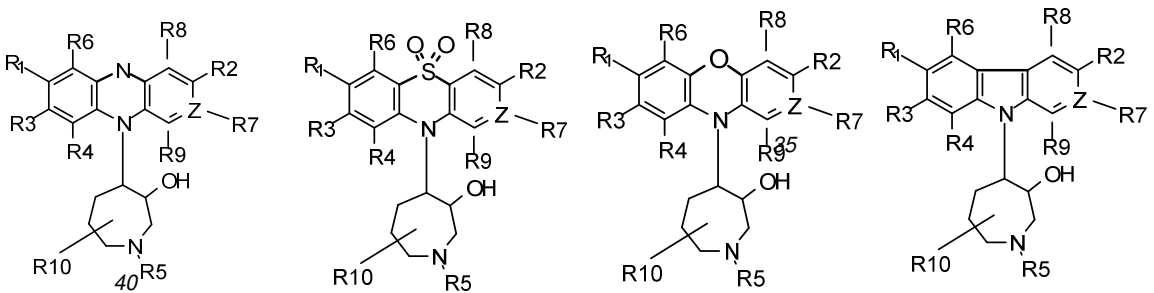
45 donde, por ejemplo, los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser como se describe anteriormente, o por ejemplo, los sustituyentes R1-R10 pueden ser como se describe anteriormente e Y puede ser C o N como se describe anteriormente, y por ejemplo, W puede ser uno de un enlace sencillo C-Sp²-Sp²-C, N, O o SO₂. Por ejemplo, los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 como se describe anteriormente pueden ser independientemente entre sí cualquiera de H, halógeno (p. ej., F, Cl), CF₃ o NO₂, o por ejemplo pueden ser idénticos, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃. Por ejemplo, para los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, Y e Y' pueden ser como se describe anteriormente, por ejemplo Y e Y' son C, o Y, Y' son N, o Y es C e Y' es N, o Y es N e Y' es C. Los compuestos pueden comprender, por ejemplo, compuestos de las siguientes fórmulas:

50



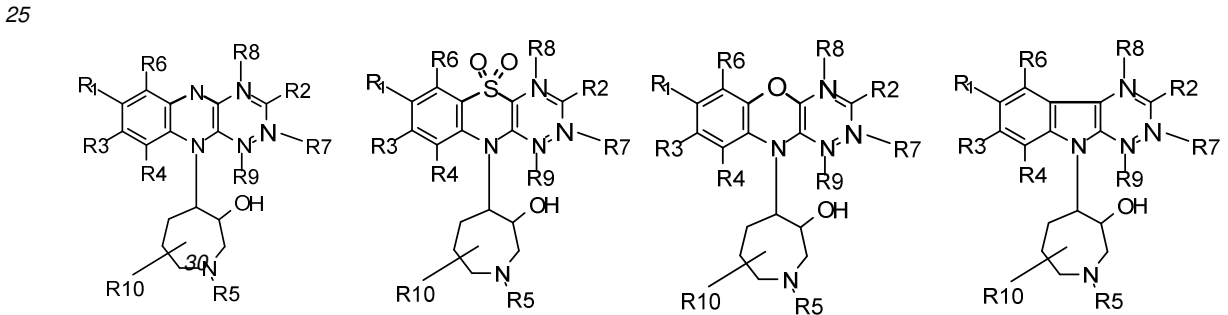
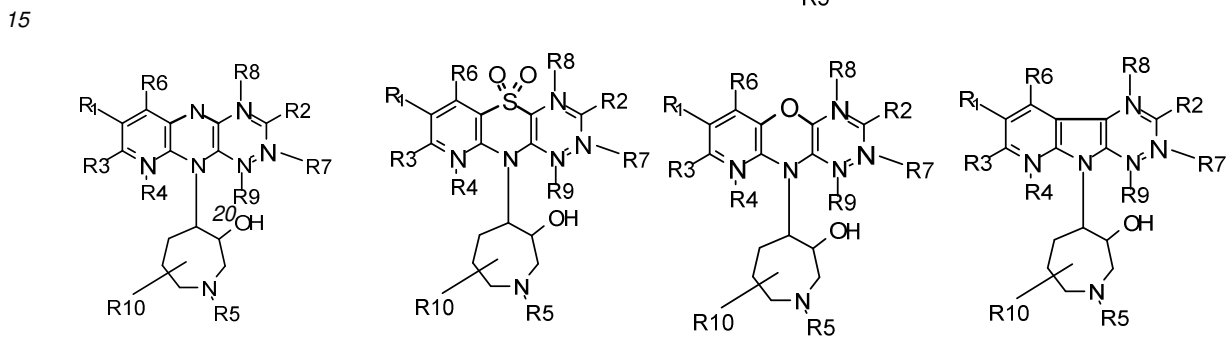
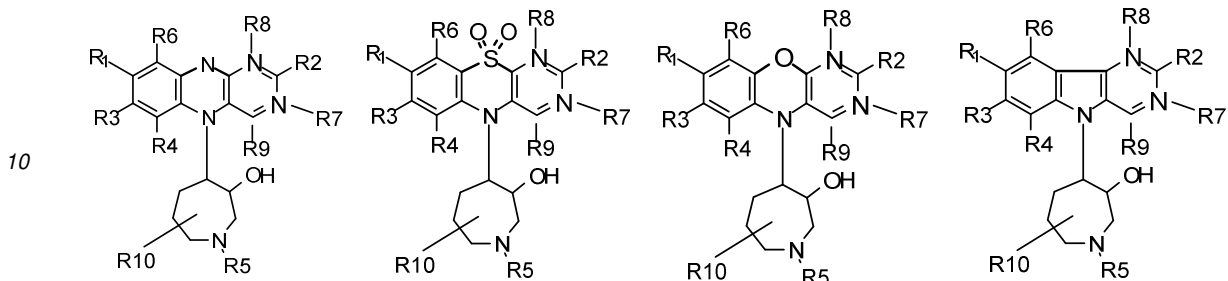
Para los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, R1-R10 pueden ser como se describe anteriormente, por ejemplo R1-R10 pueden ser H, o R1, R2 pueden ser como se describe anteriormente y R3-R10 pueden ser H como se describe anteriormente.

30 Los compuestos según la fórmula (i) o una cualquiera de sus subfórmulas también comprenden por ejemplo compuestos en los que Y' y Z' son ambos C. Por ejemplo, los compuestos pueden comprender compuestos según las siguientes subfórmulas

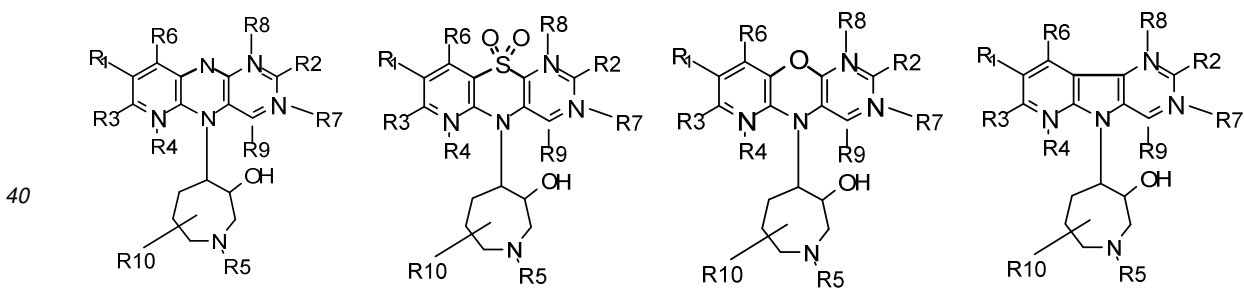


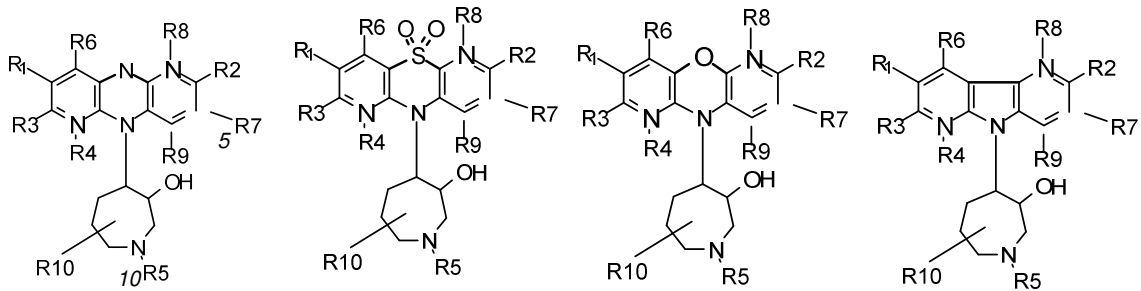
Por ejemplo, para los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de las subfórmulas como se describe anteriormente, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser como se describe anteriormente.

5 Los compuestos también comprenden compuestos para los que tanto Z como Z' son N. Por ejemplo, para los compuestos Z, Z' son N y por ejemplo W, Y e Y' pueden ser como se describe anteriormente y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser como se describe anteriormente. Los compuestos como se describe anteriormente pueden comprender, por ejemplo, compuestos según las siguientes subfórmulas



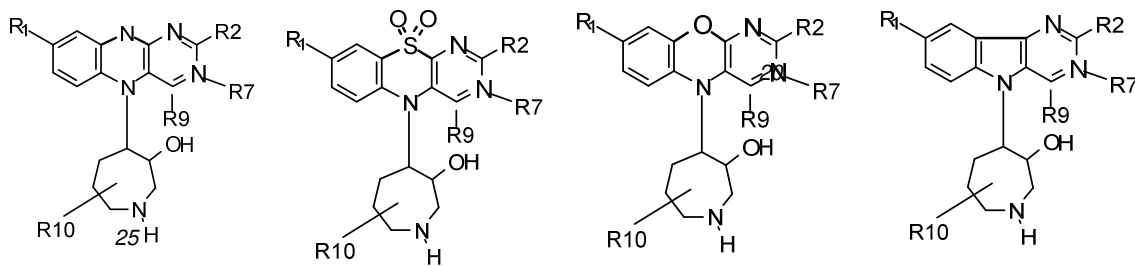
35 Según una realización de los compuestos de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente también comprende compuestos en los que Y', Z' son ambos N, por ejemplo compuestos según las siguientes subfórmulas



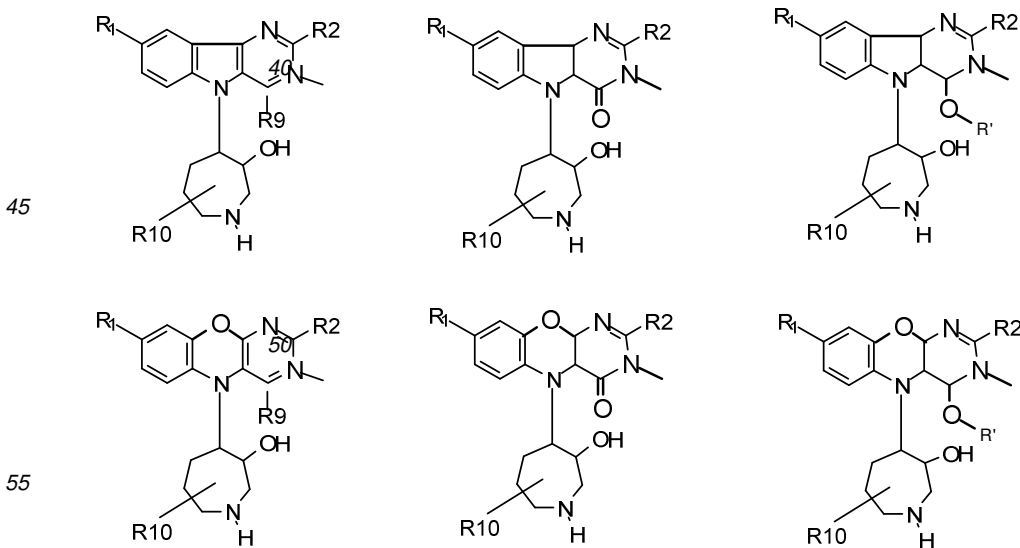


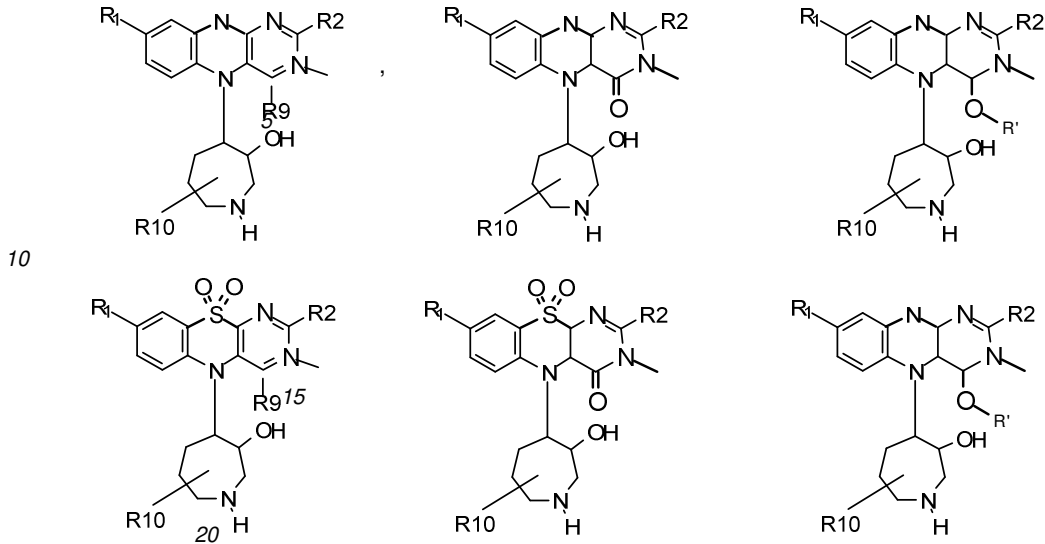
donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se describe anteriormente para los compuestos.

15 Según una realización, los compuestos de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente comprenden compuestos en los que Z, Z' son ambos N e Y, Y' son ambos C. Por ejemplo, los compuestos comprenden compuestos de las subfórmulas



30 Por ejemplo, los compuestos comprenden subfórmulas como se describe anteriormente, donde los sustituyentes R1, R2 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R1 es H, halógeno (p. ej. F, Cl), CF₃ o NO₂, o R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂, o ambos R1, R2 son H, halógeno, CF₃ o NO₂., por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, CF₃ o NO₂, donde R1, R2 pueden elegirse independientemente entre H, Hal, CF₃, NO₂, por ejemplo R1 es H, R2 es CF₃, o R1 es CF₃, R2 es NO₂, o R1 es NO₂, R2 es H, o R1 es Cl, R2 es NO₂, o R1 es F, R2 es Cl y por ejemplo R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser como se define anteriormente, por ejemplo R3-R10 pueden ser H, o por ejemplo R7 puede ser OMe, o por ejemplo R7 puede ser ceto (-CO). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden comprender compuestos de las subfórmulas

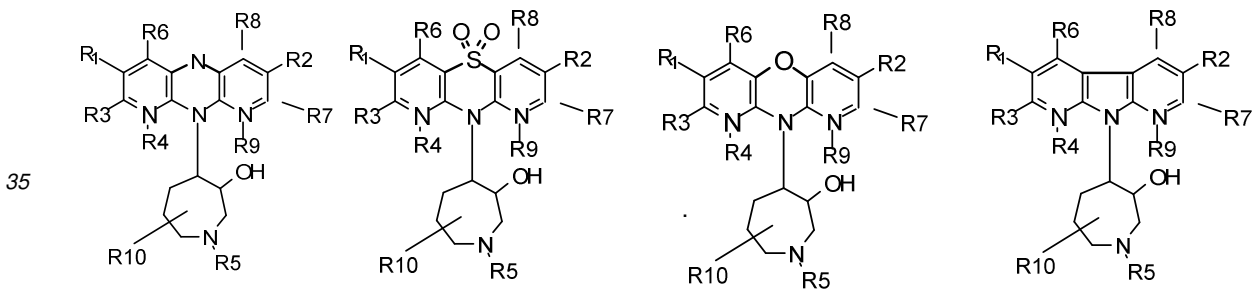




donde R' es alquilo, por ejemplo R' puede ser metilo, etilo o propilo. Los compuestos como se describe anteriormente también comprenden los enantiómeros de cada una de las subfórmulas correspondientes.

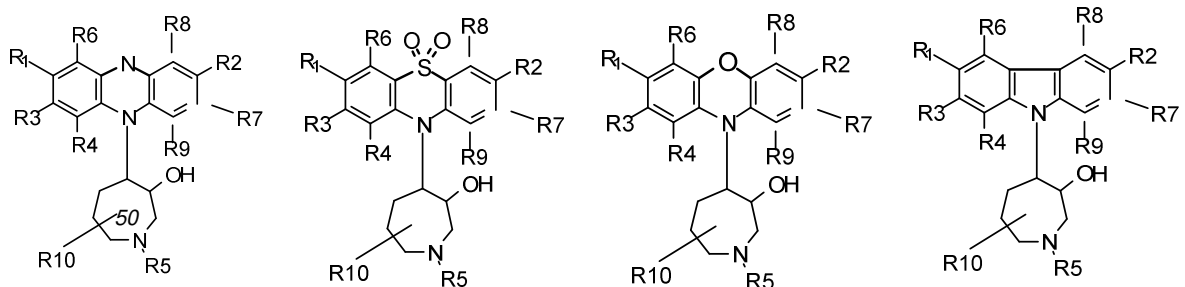
25 Según una realización, los compuestos de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente también comprenden compuestos donde Z, Z' son ambos C e Y, Y' son ambos N. Para los compuestos, los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se describe anteriormente, por ejemplo R1, R2 pueden ser como se describe anteriormente y R3-R10 puede ser H, o R7 es alquilo, alcoxi o H y los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R8, R9 y R10 son H, o R7 es alquilo, alcoxi o H y los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R8 y R10 son H y R9 es ceto o H y los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R8 y R10 son H y R9 es alquilo o alcoxi. Por ejemplo, los compuestos de la invención comprenden las subfórmulas:

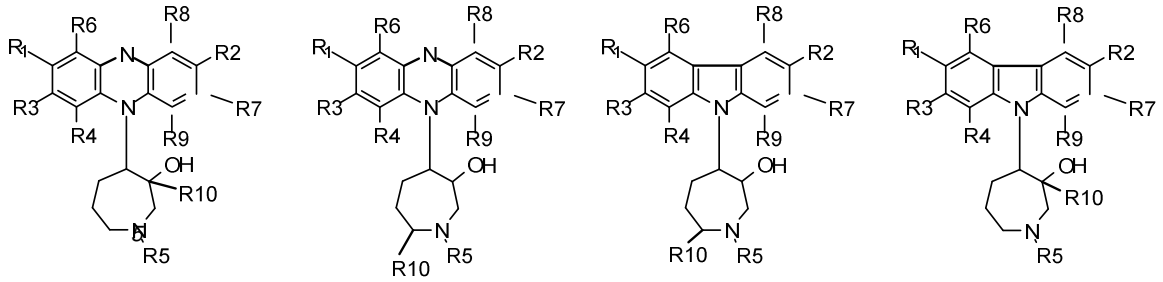
30



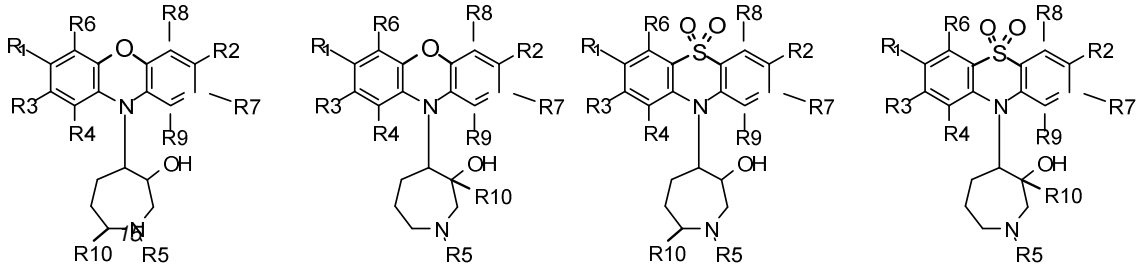
Según una realización, en los compuestos Z, Z' e Y, Y' son C, por ejemplo los compuestos comprenden las siguientes subfórmulas en las que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se describe anteriormente:

45



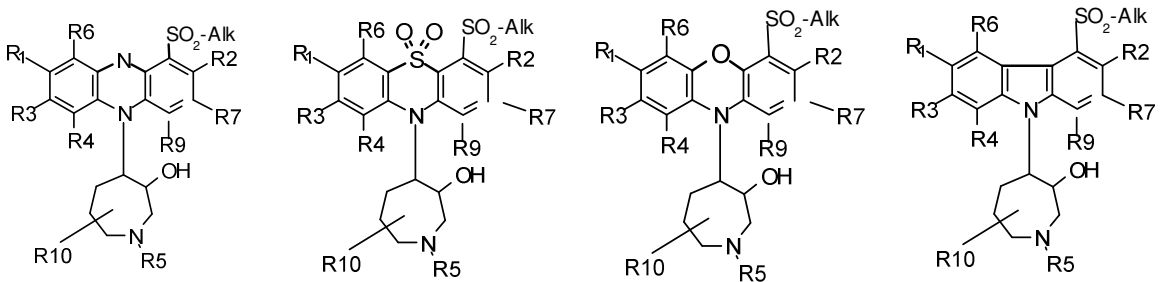


10

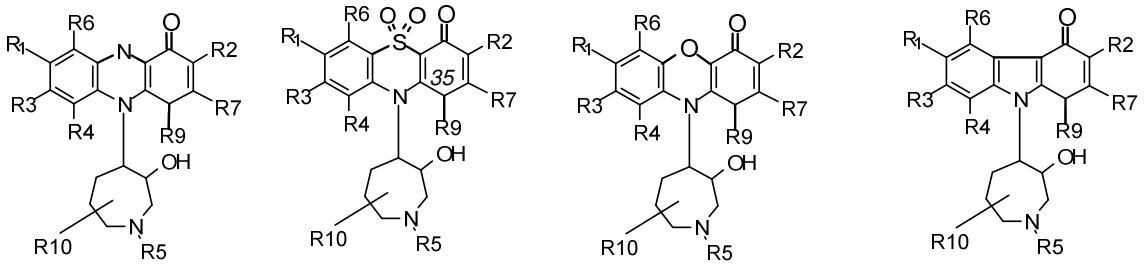


20 En una realización, los compuestos como se describe anteriormente comprenden compuestos para los que R8 es SO₂Alk, ceto (-CO) o NO₂, por ejemplo según una cualquiera de las subfórmulas

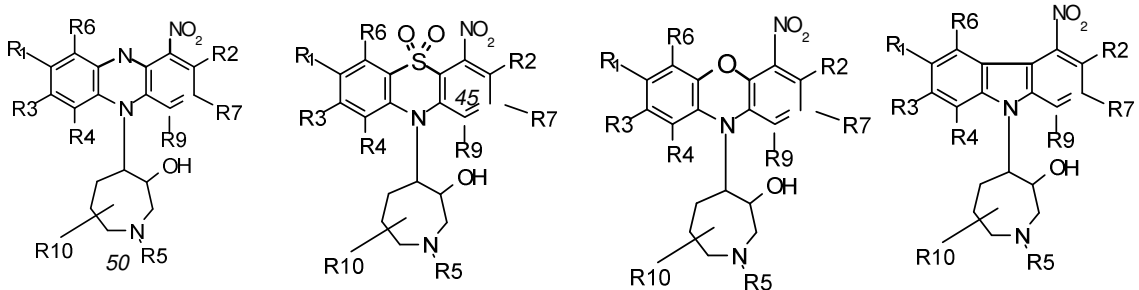
25



30



40



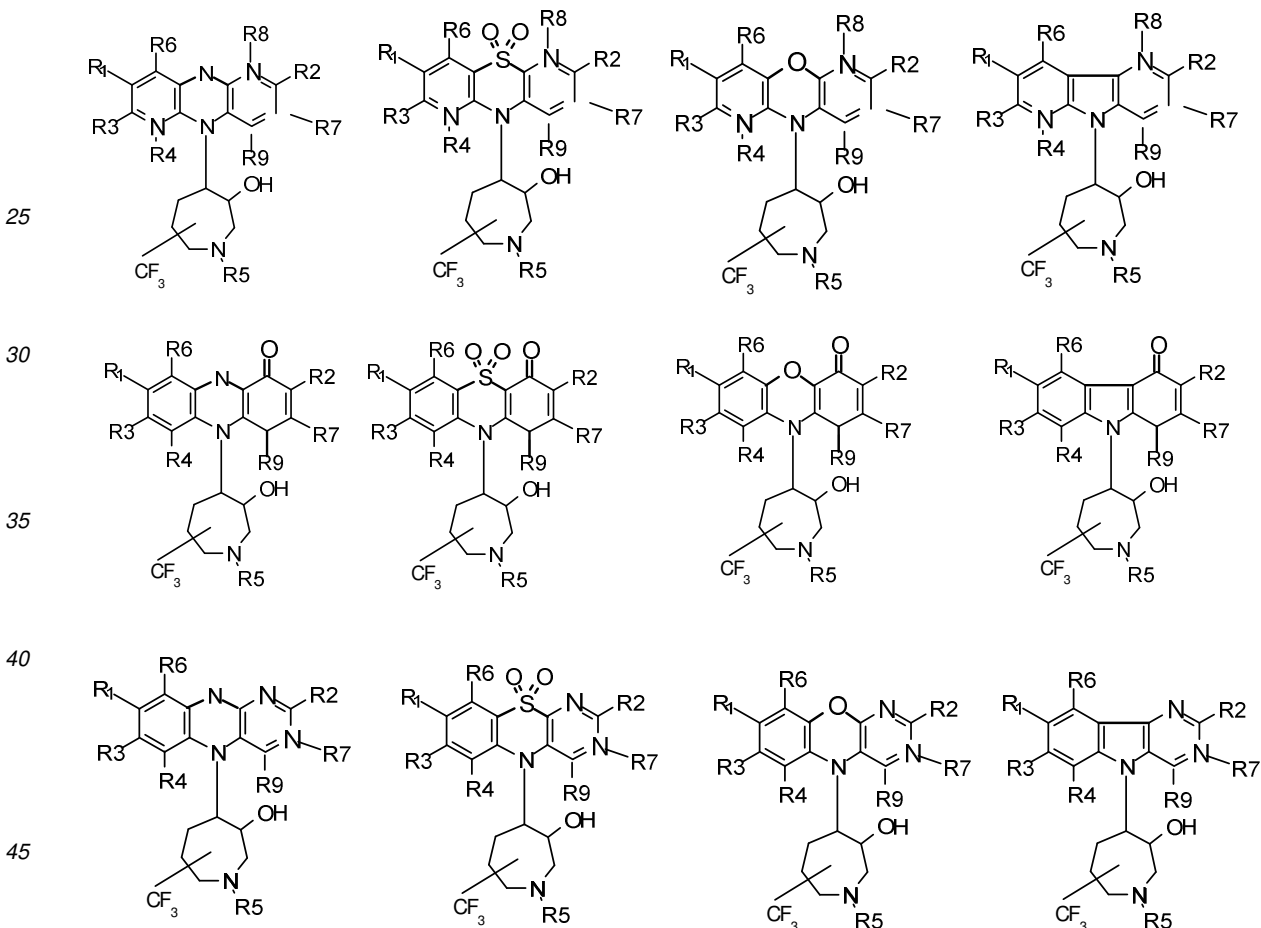
Para los compuestos según las subfórmulas como se describe anteriormente, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R9 y R10 son como se describe anteriormente.

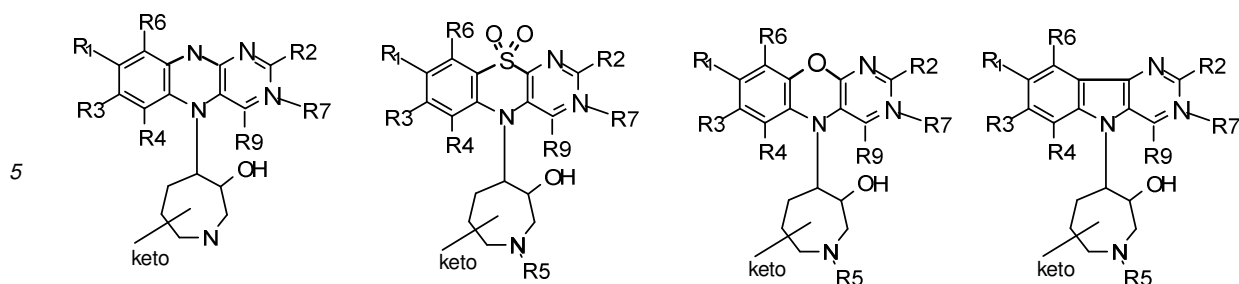
5 En una realización, los compuestos como se describe anteriormente comprenden compuestos donde R6 es alcoxi o ceto. Más específicamente, R6 puede ser por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi o terc-butoxi. Por ejemplo, R6 es metoxi, y R1, R2 son como se define anteriormente, y R3-R10 son H, o R6 es alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi), y R1, R2 son como se define anteriormente y R8 es NO₂, ceto o SO₂Alq.

10 Según una realización, los compuestos según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente comprenden compuestos en los que R3 es alcoxi, NO₂ o amino (NH₂). El término amino como se usa con los compuestos, se refiere a un radical nitrógeno unido a dos sustituyentes y puede representarse como: -NH₂, -NHR o -NR₂, donde R es alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

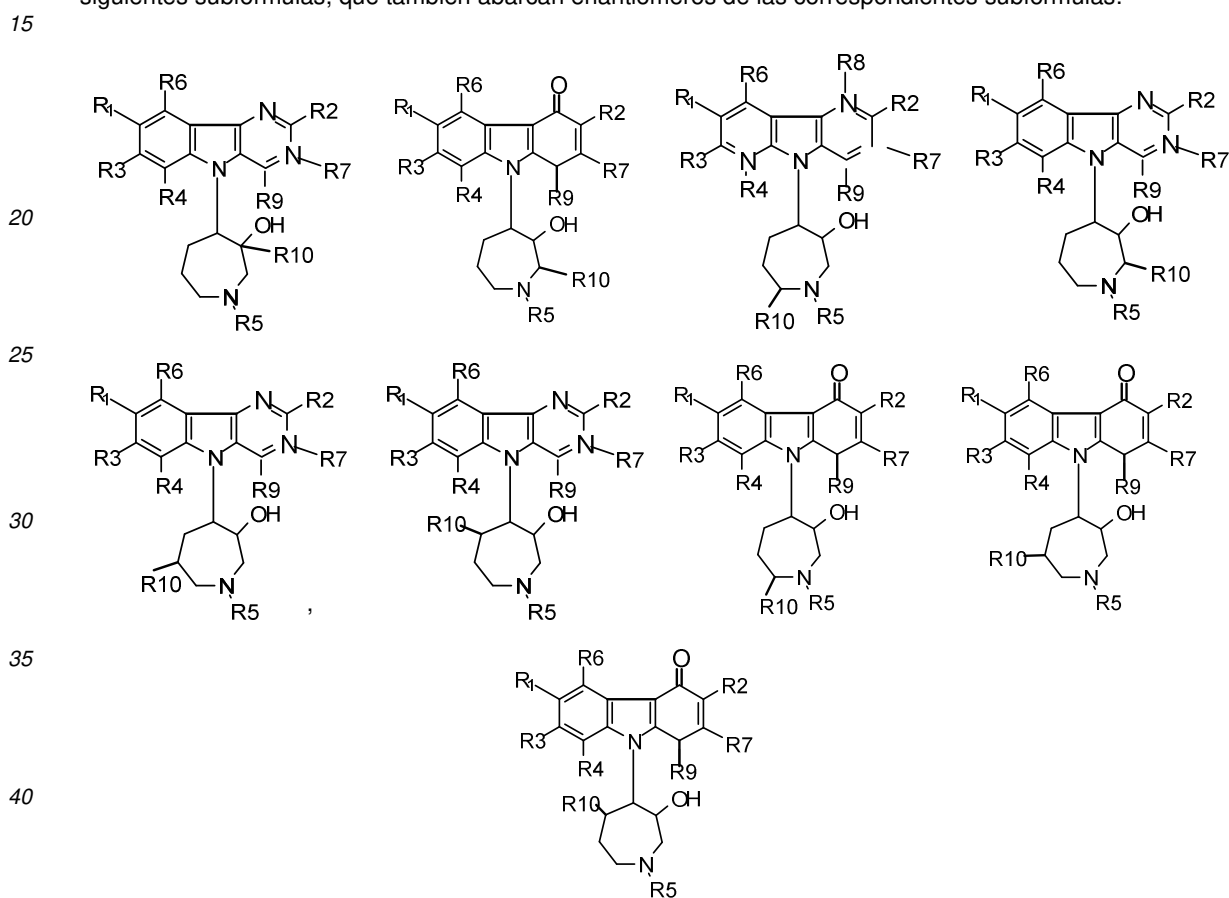
15 En una realización más preferida, R4 se selecciona entre H, metoxi, etoxi, o NO₂ para los compuestos.

Según una realización más preferida, el sustituyente R10 de los compuestos como se describe anteriormente, por ejemplo según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, es CF₃ o ceto. Por ejemplo, los compuestos pueden comprender las siguientes subfórmulas, donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 son como se describe anteriormente:





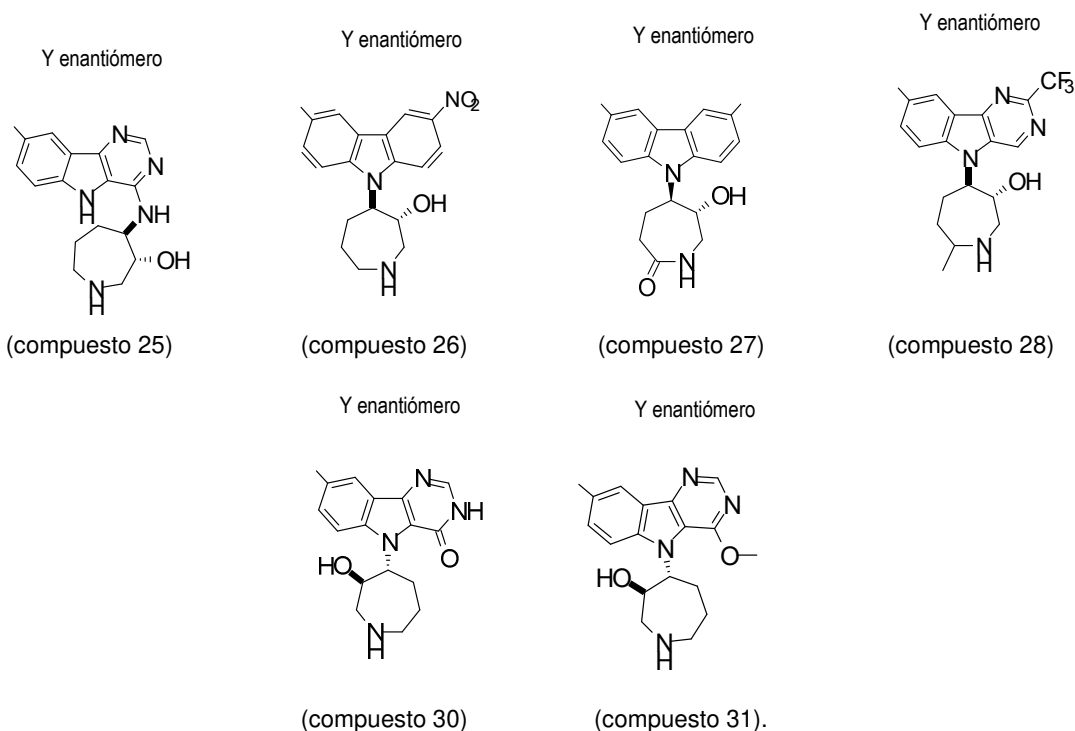
Los compuestos como se describe anteriormente también comprenden isómeros con respecto a R10, los cuales pueden localizarse en diferentes átomos de carbono del anillo azepanil-3-ol, por ejemplo R10 puede ubicarse en C2, C3, C5, C6 o C7, por ejemplo, los compuestos pueden comprender compuestos según las siguientes subfórmulas, que también abarcan enantiómeros de las correspondientes subfórmulas:



45 donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R9 y R10 son como se describe anteriormente.

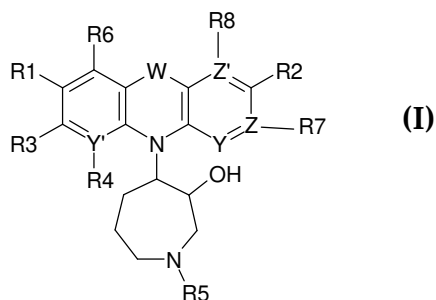
Según una realización más preferida, los compuestos comprenden los compuestos 25-31 y sus respectivos enantiómeros, por ejemplo, compuesto 25 ((3R,4R)-4-[(8-cloro-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-il)amino]azepan-3-ol, compuesto 26 ((3R,4R)-4-(3-cloro-6-nitro-carbazol-9-il)azepan-3-ol, compuesto 27 (5R,6R)-5-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-6-hidroxi-azepan-2-ona, compuesto 28 (3R,4R)-4-[8-cloro-2-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]indol-5-il]-7-metil-azepan-3-ol, compuesto 30 (8-cloro-5-[(3R,4R)-3-hidroxi-azepan-4-il]-3H-pirimido[5,4-b]indol-4-ona, compuesto 31 (3R,4R)-4-(8-cloro-4-metoxi-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol, por ejemplo

50



Según un objeto, la presente invención proporciona también compuestos de fórmula (I)

5



10

15

donde

W se selecciona entre un enlace C-Sp²-Sp²-C, O, SO₂, S,

Z se selecciona entre C o N,

20

Z' se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

R1 indica halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, S-Alq, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

R2 indica halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, S-Alq, SMe, SO₂Me, SO₂alquilo,

25

R3 indica halógeno, CF₃, OMe, SO₂, SO₂Aq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

R4 indica halógeno, CF₃, OMe, SO₂Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

R5 indica H, alquilo, bencilo, amida, sulfonamida,

R6 indica H, alquilo, OMe, SO₂, SO₂Aq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

R7 indica H, SO₂, SO₂Alq o S-Alq,

30

R8 indica H, SO₂ o S-Alq,

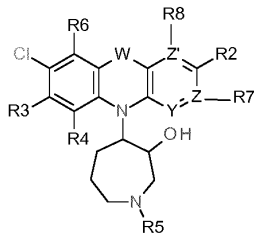
y

Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR-, -NR- o S, o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, y sus ésteres de sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en forma enantioméricamente pura o mezcla

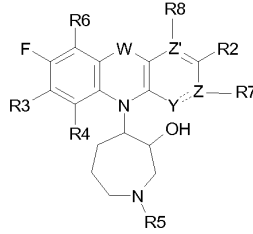
35

enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como una mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.

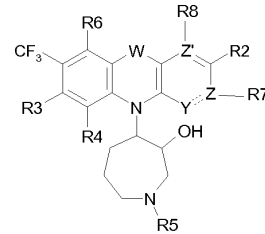
5 Los compuestos comprenden compuestos de fórmula (I), donde R1 es hal o CF₃, R2 es HAL o CF₃, son más preferidos compuestos de fórmula (I), donde R1 y R2 son ambos HAL, o R1, R2 son ambos CF₃, por ejemplo R1 y R2 pueden ser ambos F, Br o Cl, o CF₃, por ejemplo, compuestos con la estructura



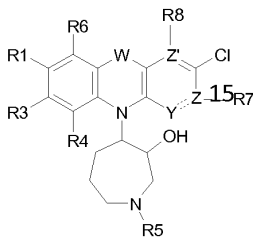
(IIa)



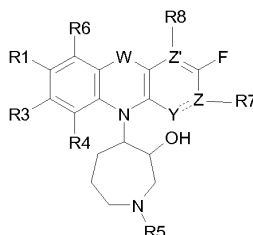
(IIb)



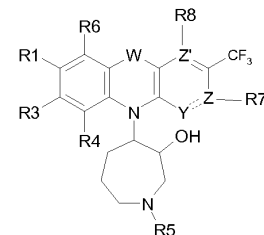
(IIc)



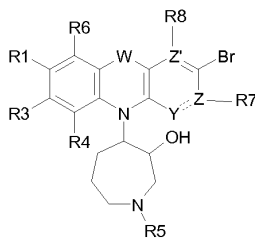
(IId)



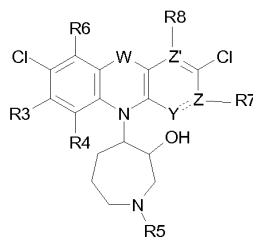
(IIe)



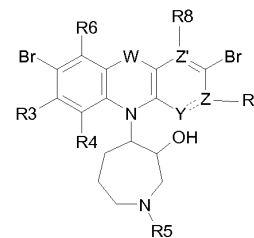
(IIf)



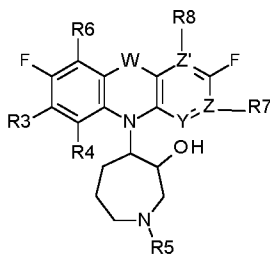
(IIg)



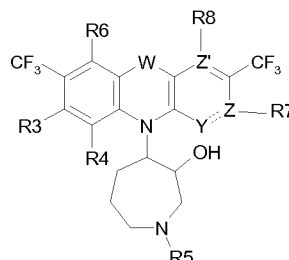
(IIh)



(IIi)



(IIj)

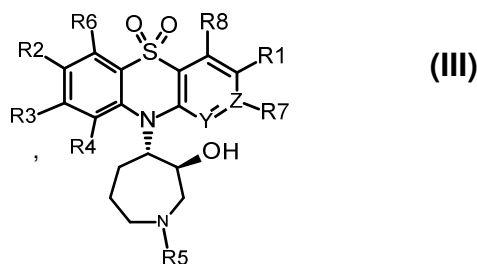


(IIk)

10

En una realización, W es SO₂ para los compuestos de la invención según la fórmula (I) como se describe anteriormente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden comprender la siguiente estructura

5



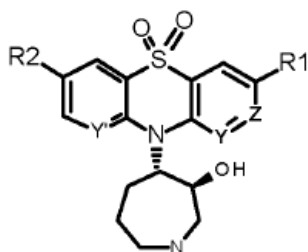
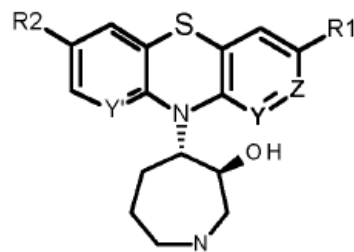
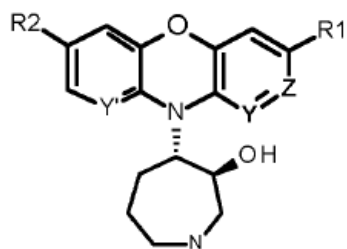
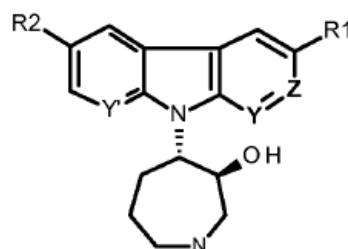
10

donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 pueden ser como se define anteriormente. Por ejemplo, R1 puede ser Hal o CF₃, por ejemplo F, Cl o CF₃, R2 puede ser Hal, Cl, F o CF₃. Preferiblemente, en el compuesto de la invención según la fórmula (III), R1, R2 son ambos Hal o CF₃, por ejemplo R1 y R2 son ambos F, Cl o CF₃.

15

En una realización, los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R7 y R8 del compuesto según la fórmula (I), o de sus subfórmulas como se describe anteriormente, por ejemplo, en las estructuras (IIa)-(IIk), (III), son todos H. Según una realización preferida, R3-R8 son todos H como se define anteriormente y R1, R2 son como se define anteriormente, por ejemplo R1 y R2 son ambos Cl o CF₃, o F y W puede ser por ejemplo un enlace C-Sp²-Sp²-C, O o S, o R4, R5, R6 son todos H y R1, R2, R7 y R8. En consecuencia, el compuesto puede tener por ejemplo una estructura según una cualquiera de las fórmulas (IVa), (IVb), (IVc), (IVd):

20

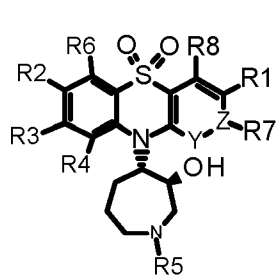
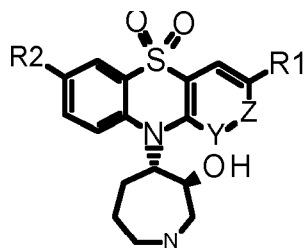
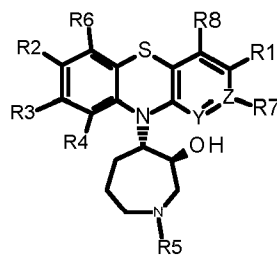
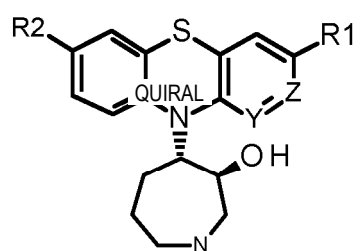
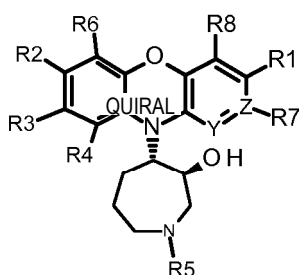
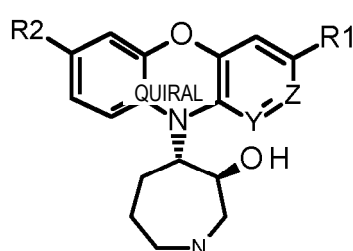
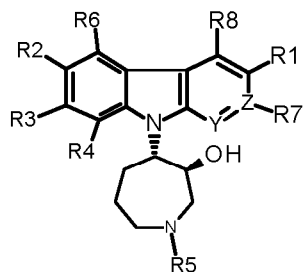
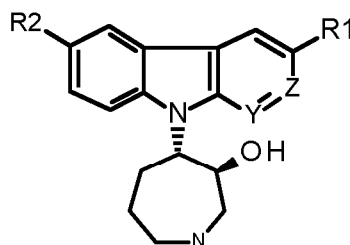
**(IVa)****(IVb)****(IVc)****(IVd).**

25

Son más preferidos los compuestos según una cualquiera de las estructuras (IVa)-(IVd), donde Y' es C.

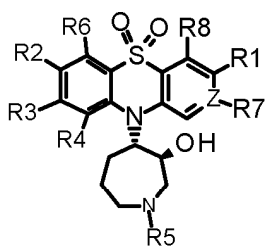
En una realización, los compuestos según la fórmula (I) pueden comprender compuestos en los que Y' y Z' son ambos C. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden incluir por ejemplo compuestos de las estructuras generales (Va)-(Vd'):

30

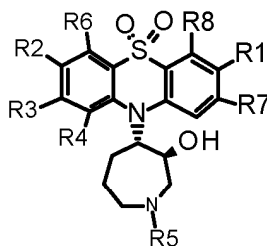
**(Va)****(Va')****(Vb)****(Vb')****(Vc)****(Vc')****(Vd)****(Vd')**

- Según una realización, para los compuestos (Va)-(Vd'), los sustituyentes R1, R2 son ambos HAL o CF₃, por ejemplo R1, R2 son ambos Cl, o ambos F, o ambos CF₃. En los compuestos como se describe anteriormente, los sustituyentes R3, R4, R5, R6, R7, R8 pueden ser todos por ejemplo H, y R1, R2 pueden ser F, Cl o CF₃, o por ejemplo R3 es OMe, y R1, R2 son ambos Cl o CF₃, y R4, R5, R6, R7 y R8 son todos H, o por ejemplo R4 es OMe y R1, R2 son ambos Cl o CF₃ y R3, R5, R6, R7 y R8 son todos H, o por ejemplo R7 es SO₂, y R1, R2 son ambos Cl o CF₃ y R3, R4, R5, R6 y R8 son todos H, o por ejemplo R8 es SO₂ y R1, R2 son ambos Cl o CF₃ y R3, R4, R5, R6 y R7 son todos H.

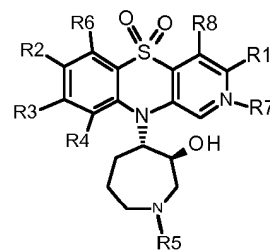
Los compuestos por ejemplo pueden comprender también compuestos, en los que Y=N, por ejemplo compuestos como se describe anteriormente, donde Y=N, o por ejemplo Y=N y Z=C, o Z=N. Por ejemplo, los compuestos pueden comprender las siguientes estructuras:



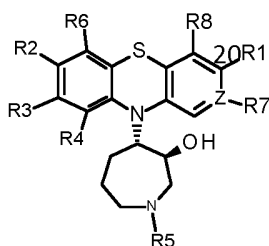
(VIa)



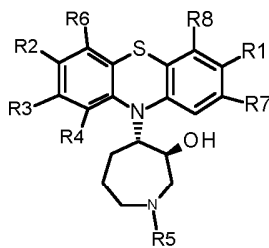
(VIb)



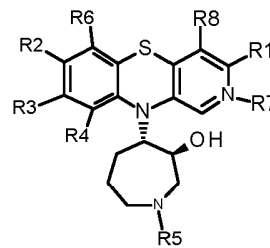
(VIc)



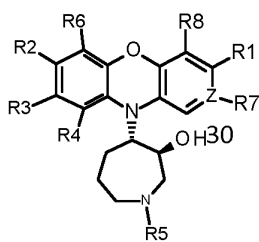
(VI d)



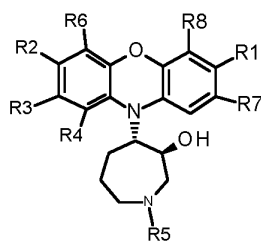
(VIe)



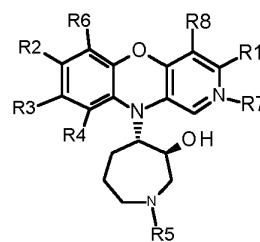
(VI f)



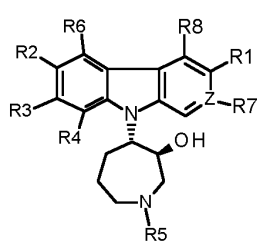
(VI g)



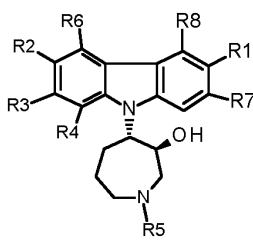
(VI h)



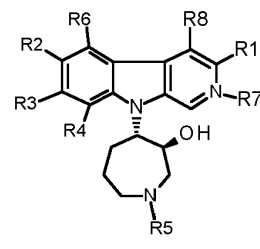
(VI i)



(VI j)



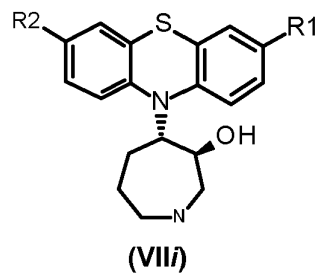
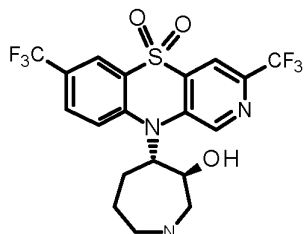
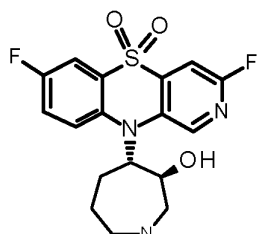
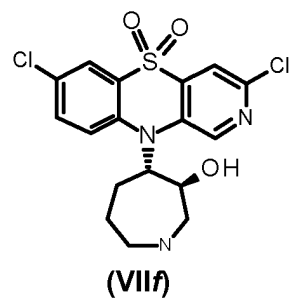
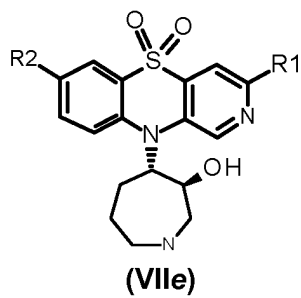
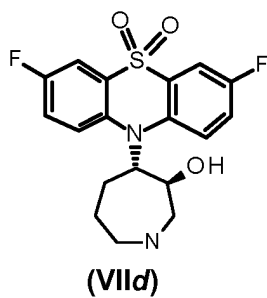
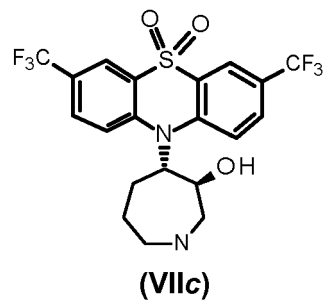
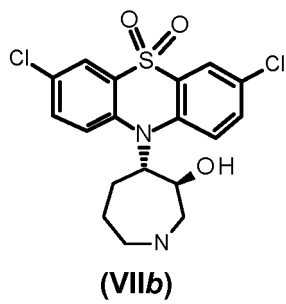
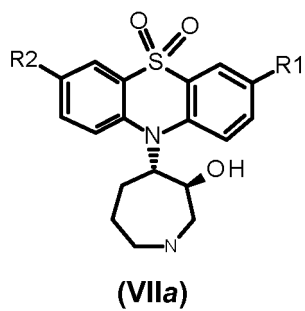
(VI k)



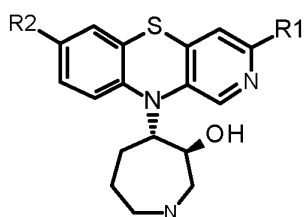
(VI l)

- 5 En una realización, el sustituyente R1 o R2 para los compuestos como se describe anteriormente se selecciona entre F, Cl o CF₃, preferiblemente, ambos sustituyentes R1 y R2 se seleccionan ambos entre F, Cl o CF₃, por ejemplo R1, R2 son ambos F, o R1, R2 son ambos Cl, o R1, R2 son ambos CF₃. Por ejemplo, R1, R2 son ambos Cl, y R3, R4, R5, R6, R7, R8 son H, o por ejemplo R1, R2 son ambos CF₃ y R3, R4, R5, R6, R7, R8 son H como se describe anteriormente, por ejemplo R1, R2 son como se describe anteriormente y R7 o R8 pueden ser SO₂Alq, por ejemplo SO₂Me.

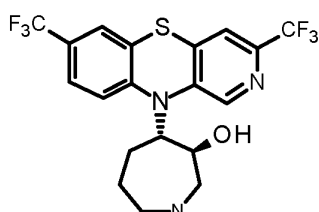
15 Los compuestos también pueden comprender compuestos en los que, por ejemplo, R1, R2 son ambos Cl o CF₃ y cualquiera de los sustituyentes R3-R8 pueden ser SO₂, por ejemplo R1, R2 son ambos Cl y R8 es SO₂Me, o por ejemplo R1, R2 son ambos CF₃ y R7 es SO₂Me, o por ejemplo R1, R2 son ambos CF₃ y R8 es SO₂Me, por ejemplo, compuestos de las siguientes estructuras:



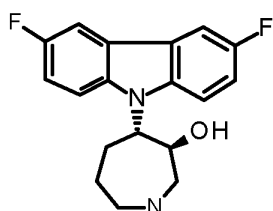
(VIIg)



(VIIj)

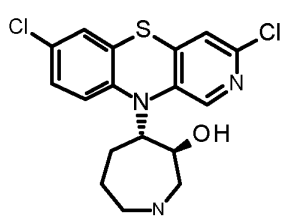


(VIIm)

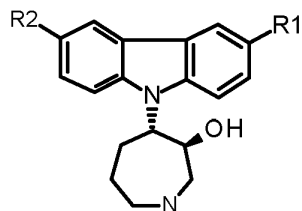


(VIIp)

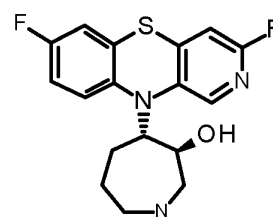
(VIIh)



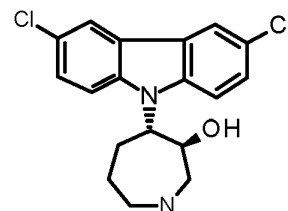
(VIIk)



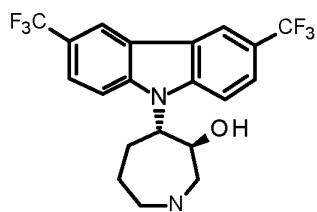
(VIIl)



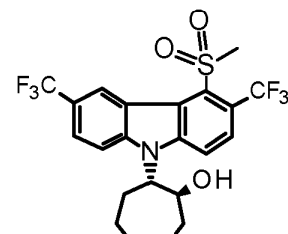
(VIIi)



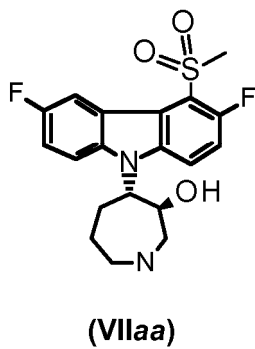
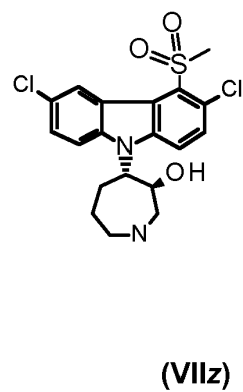
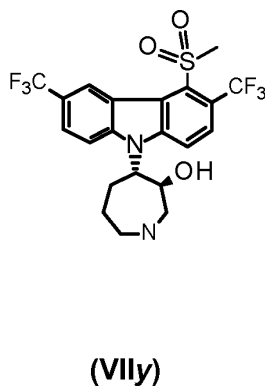
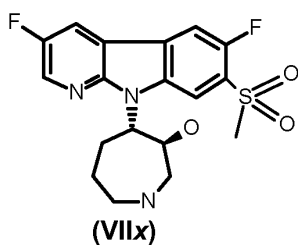
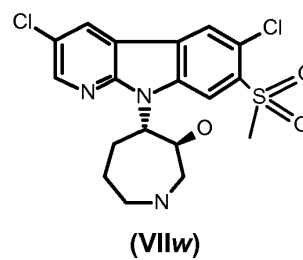
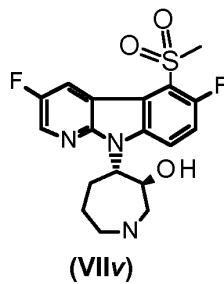
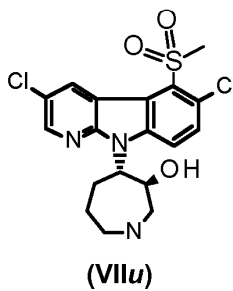
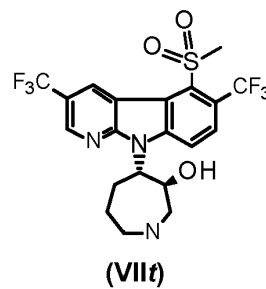
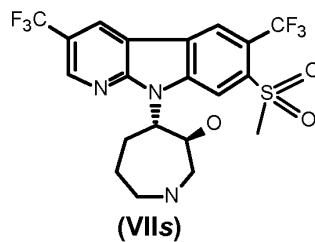
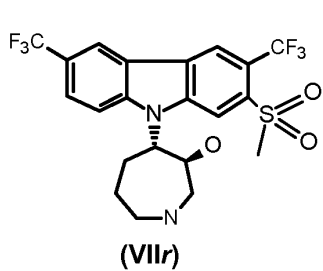
(VIIo)



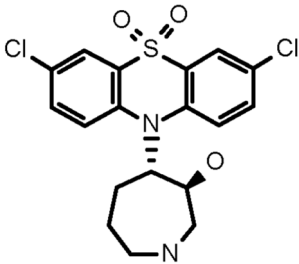
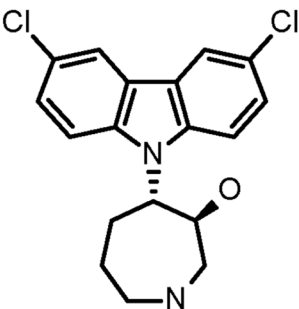
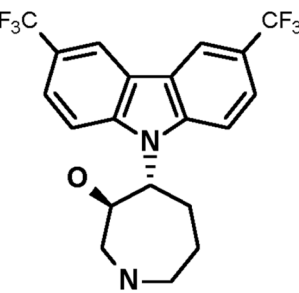
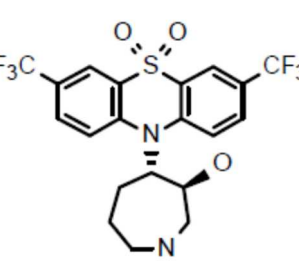
(VIIq)

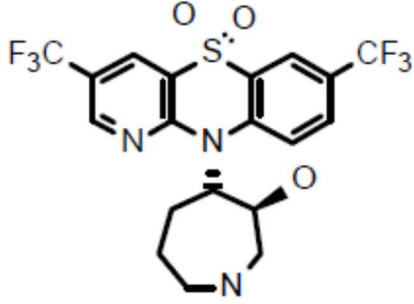
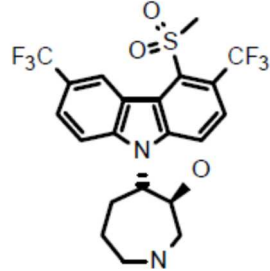
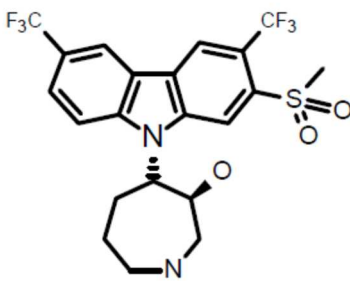
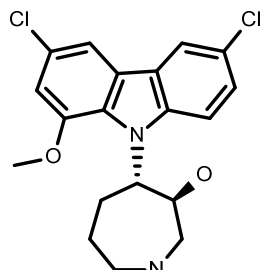
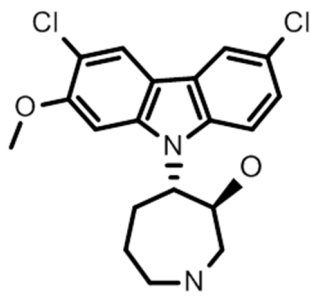


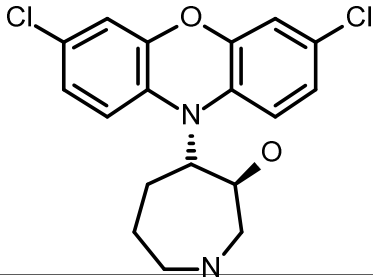
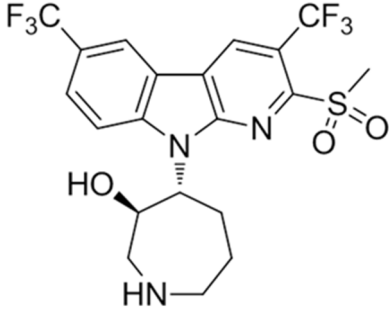
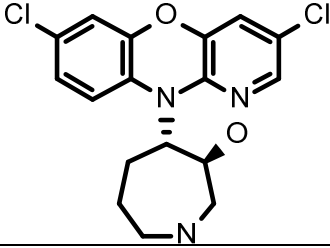
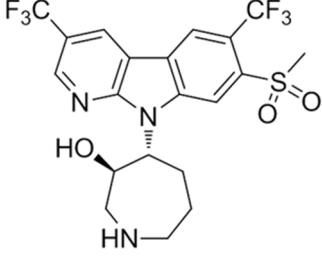
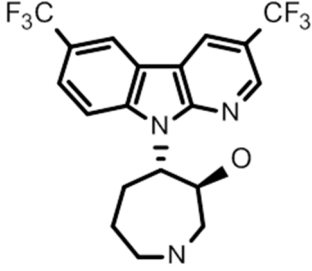
(VIIr)

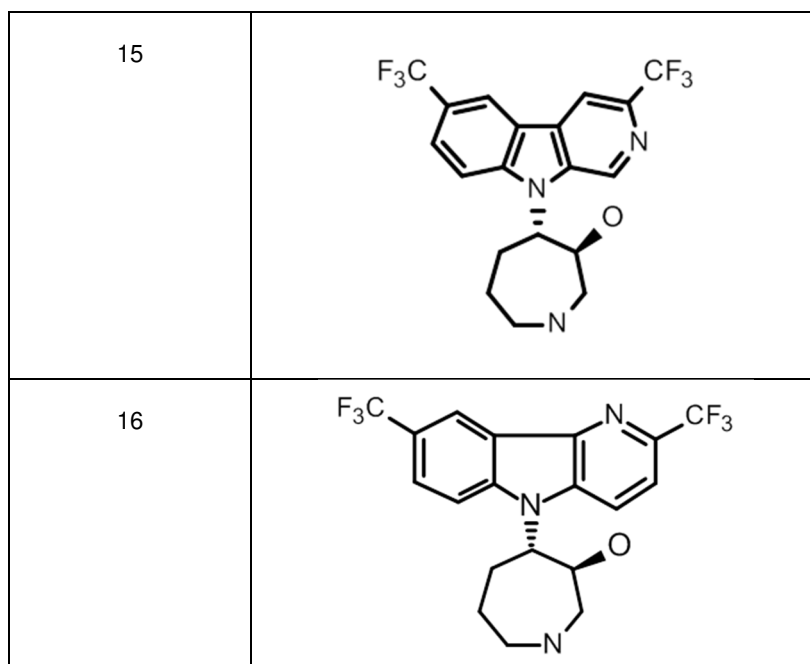


5 Son compuestos preferidos de fórmula (I) los compuestos 1-16 como se describe a continuación:

N.º de compuesto	Estructura
1	 <p>Chemical structure 1: A benzothiazine derivative. It features a central benzothiazine core with two chlorine atoms (Cl) attached to the benzene rings. The nitrogen atom of the benzothiazine core is linked to a piperazine ring via a dashed bond. The piperazine ring has an oxygen atom attached to one of its carbons.</p>
2	 <p>Chemical structure 2: A benzothiazine derivative. It features a central benzothiazine core with two chlorine atoms (Cl) attached to the benzene rings. The nitrogen atom of the benzothiazine core is linked to a piperazine ring via a dashed bond. The piperazine ring has an oxygen atom attached to one of its carbons.</p>
3	 <p>Chemical structure 3: A benzothiazine derivative. It features a central benzothiazine core with two trifluoromethyl groups (CF₃) attached to the benzene rings. The nitrogen atom of the benzothiazine core is linked to a piperazine ring via a dashed bond. The piperazine ring has an oxygen atom attached to one of its carbons.</p>
4	 <p>Chemical structure 4: A benzothiazine derivative. It features a central benzothiazine core with two trifluoromethyl groups (CF₃) attached to the benzene rings. The nitrogen atom of the benzothiazine core is linked to a piperazine ring via a dashed bond. The piperazine ring has an oxygen atom attached to one of its carbons. Additionally, there is a sulfonamide group (SO₂) attached to the benzothiazine core.</p>

<p>5</p>	
<p>6</p>	
<p>7</p>	
<p>8</p>	
<p>9</p>	

10	
11	
12	
13	
14	



Los compuestos abarcan enantiómeros puros de fórmula (I) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, así como sus mezclas en todas las proporciones para todos los compuestos como se describe anteriormente.

5

La presente invención abarca compuestos de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, así como su uso como un medicamento, por ejemplo para su uso como un medicamento en uso humano y/o veterinario.

10

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o a cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, o a cualquiera de los compuestos según sus subfórmulas como se describe anteriormente, como por ejemplo los compuestos 1-31, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades parasitarias o infecciosas tanto en humanos como en otros mamíferos. Dichas enfermedades parasitarias e infecciosas incluyen en particular paludismo, paludismo cerebral, THA (tripanosomiasis humana africana), tuberculosis, enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), leishmaniosis, oncocercosis, filarisis y esquistosomiasis.

15

20

25

30

35

40

Los compuestos se pueden usar para o en el tratamiento de enfermedades parasitarias y/o infecciosas seleccionadas entre el grupo compuesto por infección por Acanthamoeba, queratitis infecciosa por Acanthamoeba, equinococosis alveolar (equinococosis, enfermedad hidatídica), amebiasis (infección histolítica por Entamoeba), anquilostomiasis (anquilostoma, larva migrans cutánea [LMC]), angiostrongiliasis (infección por Angiostrongylus), anisakiasis (infección por Anisakis, infección por Pseudoterranova), ascariasis (infección por Ascaris, lombrices intestinales), babesiosis (infección por Babesia), balantidiasis (infección por Balantidium), bailisascariasis (infección por Baylisascaris, nematodo intestinal del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección por Blastocystis hominis, infestación por piojos del cuerpo (pediculosis), capilariasis (infección por Capillaria), dermatitis cercarial (prurito del nadador), infección por Chilomastix mesnili (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), clonorquiasis (infección por Clonorchis), LMC (larva migrans cutánea, anquilostomiasis, anquilostoma), ladillas, criptosporidiosis (infección por Cryptosporidium), larva migrans cutánea (LMC, anquilostomiasis, anquilostoma), ciclosporiasis (infección por Cyclospora), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por Cystoisopora (cistoisoporiasis) anteriormente infección por Isospora, diarrea, infección por Dientamoeba fragilis, difilobotriasis (infección por Diphylobothrium), infección por Dipylidium caninum (infección por tenia del perro o gato), dracunculiasis (enfermedad del gusano de Guinea), tenia del perro (infección por Dipylidium caninum), equinococosis (equinococosis alveolar, enfermedad hidatídica), elefantiasis (filarisis, filarisis linfática), infección por Endolimax nana (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba coli (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba dispar (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba hartmanni (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba histolytica (amebiasis), Entamoeba polecki, enterobiasis (infección por oxiuros), fascioliasis (infección por Fasciola), fasciolopsiasis (infección por Fasciolopsis), filarisis (filarisis linfática, elefantiasis), enfermedades alimentarias, giardiasis (infección por Giardia), gnatostomiasis (infección por Gnathostoma), enfermedad del gusano de Guinea (dracunculiasis),

infestación por piojos de la cabeza (pediculosis), heterofiasis (infección por Heterophyes), enfermedad hídrica (equinococosis alveolar), himenolepiasis (infección por Hymenolepis), infección por anquilostoma (anquilostomiasis, larva migrans cutánea [LMC]), lombrices intestinales (ascariasis, infección por Ascaris), infección por Iodamoeba buetschlii (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Isospora (véase infección por Cystoisospora), leishmaniosis visceral (leishmaniosis, infección por Leishmania), queratitis (infección por Acanthamoeba), leishmaniosis (leishmaniosis visceral, infección por Leishmania), infestación por piojos (piojos del cuerpo, de la cabeza y ladillas, pediculosis, tiriass), loaiasis (infección por Loa loa), filariasis linfática (filariasis, elefantiasis), paludismo (infección por Plasmodium), microsporidiosis (infección por Microsporidia), infestación por ácaros (sarna), infección por Naegleria, neurocisticercosis (cisticercosis), protozoos intestinales no patógenos (inocuos), larva migrans ocular (toxocariasis, infección por Toxocara, larva migrans visceral), oncocercosis (ceguera de los ríos), opistorquiasis (infección por Opisthorchis), paragonimiasis (infección por Paragonimus), pediculosis (infestación por piojos de la cabeza o del cuerpo), tiriass (infestación por ladillas), infección por oxiuros (enterobiasis), infección por Plasmodium (paludismo), neumonía por Pneumocystis jirovecii, infección por Pseudoterranova (anisakiasis, infección por Anisakis), infestación por ladillas (tiriass), infección por nematodo intestinal del mapache (bailisascariasis, infección por Baylisascaris), ceguera de los ríos (oncocercosis), sarna, esquistosomiasis (bilharzia), enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana; enfermedad del sueño africana), estrongiloidiasis (infección por Strongyloides), prurito del nadador (dermatitis cercarial), teniasis (infección por Taenia, infección por tenia), infección por tenia (teniasis, infección por Taenia), toxocariasis (infección por Toxocara, larva migrans ocular, larva migrans visceral), toxoplasmosis (infección por Toxoplasma), diarrea del viajero, triquinelosis (triquinosis), triquinosis (triquinelosis), tricomoniasis (infección por Trichomonas), tricuriasis (infección por tricocéfalo, infección por Trichuris), tripanosomiasis, africana (enfermedad del sueño africana, enfermedad del sueño), larva migrans visceral (toxocariasis, infección por Toxocara, larva migrans ocular), enfermedades de transmisión hídrica, infección por tricocéfalo (tricuriasis, infección por Trichuris).

En una realización preferida, los compuestos como se describe anteriormente se pueden usar para o en el tratamiento de enfermedades parasitarias o infecciosas seleccionadas entre el grupo compuesto por paludismo, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis, criptosporidiosis (infección por Cryptosporidium), infección por Entamoeba coli (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba dispar (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba hartmanni (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba histolytica (amebiasis), Entamoeba polecki, toxoplasmosis (infección por Toxoplasma), enfermedades zoonóticas (enfermedades transmitidas de animales a personas), más preferiblemente, la enfermedad parasitaria que se va a tratar por los compuestos de la invención se selecciona entre el grupo compuesto por paludismo, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis y esquistosomiasis.

En una realización aún más preferida, los compuestos son para uso en el tratamiento del paludismo o el paludismo cerebral.

En otra realización específica, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas según se describe anteriormente y/o sus derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes. La composición farmacéutica se puede aplicar en medicina humana, así como en medicina veterinaria.

En una realización más específica, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, o fórmulas relacionadas como se describe anteriormente y/o sus derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. El compuesto farmacéuticamente activo adicional que se va a combinar con al menos un compuesto de la invención de fórmula o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, puede seleccionarse entre el grupo de fármacos antipalúdicos, como por ejemplo, cloroquina, amodiaquina, proguanil, sulfonamidas, mefloquina, atovacuona, primaquina, artemisinina y derivados de artemisinina, halofantrina, doxiciclina, tetraciclina o clindamicina. En consecuencia, el al menos un compuesto como se describe anteriormente puede, por ejemplo, combinarse con cloroquina o artemisinina y derivados de artemisinina. La composición farmacéutica puede, por ejemplo, comprender también al menos un compuesto según la fórmula (I) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente y, por ejemplo, artesunato y amodiaquina, o artesunato y mefloquina, o artesunato y lumefantrina, o artesunato y sulfadoxina/pirimetamina, o artesunato y pironaridina.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender el al menos un compuesto o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente (p. ej., fórmula (I)), y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional como se describe anteriormente en cualquier proporción o peso. Por

ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, o cualquiera de sus subfórmulas y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en una proporción relativa de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, o, por ejemplo, de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10: 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99, o por ejemplo de aproximadamente 2:50 a aproximadamente 50:2, o por ejemplo de aproximadamente 3:75 a aproximadamente 75:3, o por ejemplo de aproximadamente 4:70 a aproximadamente 70:4, o por ejemplo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1. Si la composición farmacéutica comprende más de uno, por ejemplo dos o tres, compuestos farmacéuticamente activos adicionales, las proporciones relativas se referirán a la suma de todas las abundancias relativas, o al peso acumulado de todos los compuestos farmacéuticamente activos adicionales de la composición farmacéutica.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (i) o de cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del individuo al que se va a tratar, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método y/o vía de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención puede estar, por ejemplo, en general en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de compuesto activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en particular preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, o de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 85 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg, o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 65 mg, o de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 60 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 675 mg, o de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 650 mg, o de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 625 mg, o de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg a aproximadamente 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, o por ejemplo aproximadamente 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 42,5, 47,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 112,5 mg, 125 mg, 150 mg, 160 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, o aproximadamente 700 mg de al menos un compuesto según la invención, dependiendo de la afección que se va a tratar, el método y vía de administración, la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de compuesto activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de al menos un compuesto de la invención. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Sin estar limitado a ello, la composición farmacéutica contendrá o liberará suficiente compuesto activo de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente (p. ej., fórmula (I)), o sus tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros para proporcionar una dosis de aproximadamente 10, 20, 50 o 100 nanogramos por kilogramo de peso corporal (ng/kg) a aproximadamente 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 27,5, 30, 35, 45, 50, 75 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg), preferiblemente aproximadamente 10 microgramos por kilogramo ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 175 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, 12,5 mg/kg, 15 mg/kg, 17,5 mg/kg, 20 mg/kg, 22,5 mg/kg, 25 mg/kg, 27,5 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg de compuesto activo de fórmula (I) o una sal del mismo al sujeto. En consecuencia, la composición farmacéutica de la invención contendrá o liberará suficiente compuesto activo de fórmula (I) para proporcionar una dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/m², 0,01 mg/m², 0,1 mg/m² a aproximadamente 2,5 mg/m², 5,0 mg/m², 7,5 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 50 mg/m², 100 mg/m², 250 mg/m², calculada según el método de

- Dubois, en el que la superficie corporal de un sujeto (m^2) se calcula usando el peso corporal del sujeto (p) expresado en kg y la estatura del sujeto expresada en cm: $m^2 = (p^{0,425} \times \text{estatura}^{0,725}) \times 7,184 \times 10^{-3}$, aunque en algunas realizaciones los métodos pueden realizarse administrando un compuesto o sal o composición a una dosis fuera de este intervalo. En alguna de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto activo de fórmula (I) para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5; 30; 35; 40; 45; 50 mg/m^2 a aproximadamente 50; 52,5; 55; 57,5; 60; 65; 70; 75; 80; 85; 90; 95; 100; 125; 150; 175; 200 mg/m^2 al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 mg/m^2 a aproximadamente 10; 11; 12; 12,5; 13; 14; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5; 30; 32,5; 35; 37,5; 40; 45; 50 mg/m^2 .
- Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del compuesto activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).
- Las formulaciones farmacéuticas que se adaptan para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, como por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- Los compuestos de fórmula (i) y cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, y sus sales, solvatos y ésteres y N-óxidos farmacéuticamente aceptables pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- La composición farmacéutica de la invención también puede proporcionarse como formulaciones adaptadas para administración transdérmica que pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado con la epidermis del individuo que se trata. Por tanto, por ejemplo, el compuesto activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden, por ejemplo, adaptarse para la administración tópica y pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento del ojo o de otros tejidos, como por ejemplo, tejidos mucosos, cavidad bucal, las composiciones y formulaciones de la invención se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica.
- En el caso de que la composición farmacéutica se vaya a formular como pomada, el compuesto activo puede emplearse, por ejemplo, con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el compuesto activo según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente (p. ej., fórmula (I)), o cualquier subfórmula de la invención, puede formularse, por ejemplo, para administrar una crema con una base de crema de aceite en agua o de agua en aceite.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención, que se adaptan para aplicación tópica en los ojos incluyen, por ejemplo, colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.
- Las composiciones farmacéuticas según la invención adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios; aquellas adaptadas (formuladas) para administración rectal pueden administrarse, por ejemplo, en forma de supositorios o enemas.
- Las composiciones farmacéuticas que están adaptadas para administración nasal en las que, por ejemplo, la sustancia vehículo es un sólido, comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 125, 150 a aproximadamente 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 300, 400, 500 μm , que se administra de manera que se aspira, por ejemplo, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de compuesto activo en agua o aceite.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan vapores o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas, que están adaptadas para administración parenteral, incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las composiciones farmacéuticas como se describe anteriormente también pueden comprender otros agentes usados con frecuencia en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las composiciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender saborizantes o edulcorantes y/o antioxidantes.

Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una dispensación simultánea, consecutiva o independiente de los compuestos individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos según la invención.

En una realización, la composición farmacéutica como se describe anteriormente se puede usar en el tratamiento de una enfermedad parasitaria como se define anteriormente. Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de las enfermedades parasitarias seleccionadas entre el grupo de paludismo, paludismo cerebral, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis, más preferiblemente la enfermedad parasitaria es paludismo o paludismo cerebral. En consecuencia, la composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, paludismo o paludismo cerebral, puede administrarse como se describe anteriormente, por ejemplo en cualquiera de las pautas posológicas y dosis descritas anteriormente.

Según un proceso general, los compuestos de fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente (p. ej., fórmula (I)), se pueden convertir en compuestos alternativos de fórmula (i) o, por ejemplo, cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente (p. ej., fórmula (I)), empleando técnicas adecuadas de interconversión bien conocidas por un experto en la materia.

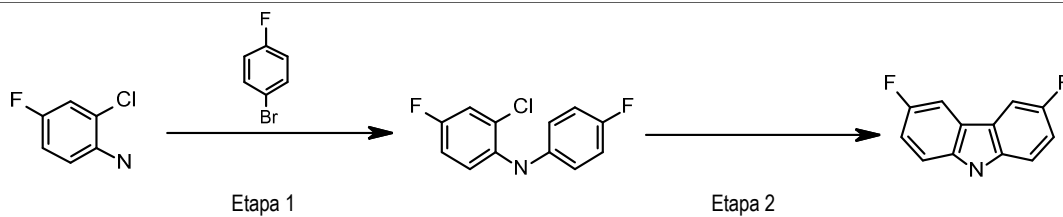
En un objeto se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus subfórmulas como se describe anteriormente. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I), o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente, por ejemplo, subfórmulas (II)-(VIIa), o por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de la invención 1-16, dependen de los sustituyentes específicos de cada molécula, de la disponibilidad de compuestos intermedios o de la transformación de los materiales de partida disponibles en el mercado en compuestos intermedios clave, siendo apreciados dichos factores por el experto en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte por ejemplo Philip J. Kocienski, en «Protecting groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective groups in organic synthesis», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

Los compuestos según la fórmula (I) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe anteriormente pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto intermedio adecuado, como por ejemplo 8-oxa-5-azabicyclo[5.1.0]octano, o cualquiera de sus derivados adecuados, lo que permitirá que la reacción de acoplamiento prosiga para producir un compuesto de la invención según la fórmula (I). Por ejemplo, las funciones amino de los compuestos intermedios usados para la síntesis de los compuestos de la invención, se pueden proteger mediante grupos protectores (GP), como por ejemplo grupos BOC- (terc-butiloxicarbonilo), FMOC- (9-fluorenilmetiloxicarbonilo), Cbz- (carbobenciloxi), MeOZ- (p-metoxibencilcarbonilo), Ac- (acetilo), Bz- (benzilo), PMB- (-metoxibencilo), tosilo o sulfonamida. Por ejemplo, un derivado 8-oxa-5-azabicyclo[5.1.0]octano que se puede usar en las reacciones de acoplamiento es 8-oxa-5-azabicyclo[5.1.0]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo. Entre los compuestos intermedios adecuados para su uso en la síntesis de los compuestos de la invención según la fórmula (I) se incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo 3,6-difluoro-9H-carbazol, 3,6-dicloro-9H-carbazol, 3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol, 3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-b]indol, 3,7-dicloro-10H-fenoxazina, 3,7-dicloro-10H-fenotiazina, 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-

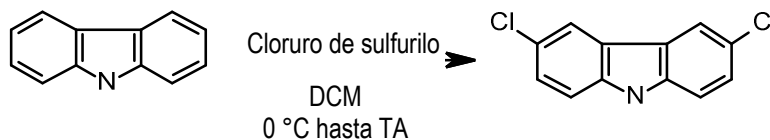
ES 2 716 956 T3

b]indol, 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol, 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[3,4-b]indol, 3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol, 3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol, 2-(metilsulfonyl)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol, 4-(metilsulfonyl)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol.

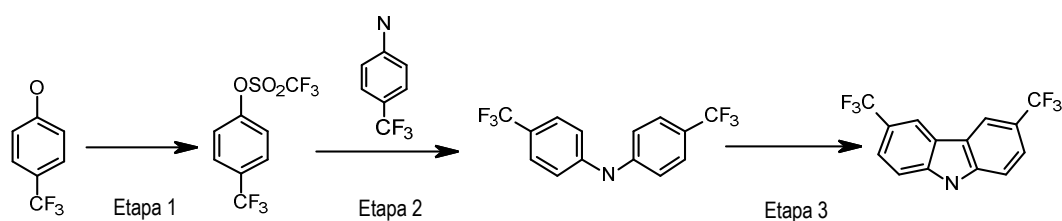
- 5 Por ejemplo, el 8-oxa-5-azabicyclo[5.1.0]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo puede hacerse reaccionar con uno cualquiera de los compuestos intermedios anteriores en condiciones de reacción adecuadas, lo que permitirá que la reacción de acoplamiento prosiga y de lugar a un producto de reacción principal, por ejemplo >20 % p/p, >30 % p/p, >40 % p/p, >50 % p/p, >60 % p/p, >70 % p/p, >80 % p/p del compuesto de fórmula (I), o por ejemplo, cualquiera de sus subfórmulas (II)-(VIIaa). El producto de reacción puede comprender todos los
- 10 estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de la invención. Si es necesario, se puede llevar a cabo la resolución quiral para el aislamiento de estereoisómeros individuales según cualquier tecnología conocida en la técnica, por ejemplo como aquellas descritas en Porter (1991) Pure & Appl. Chem Vol. 63, N.º 8, pág. 1119-22, o Davankov (1997) Pure & Appl. Chem. Vol. 69, No. 7, pág. 1469-74.
- 15 Se pueden preparar carbazoles sustituidos, que se pueden usar para la síntesis de los compuestos según la fórmula (I), mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los derivados de carbazol para los que R1, R2 pueden ser como se describe anteriormente, por ejemplo, R1, R2 pueden ser ambos F, Cl o CF₃ y para los que W es un enlace sencillo C-Sp²-Sp²-C, o por ejemplo compuestos para los que W es O y R1, R2 son como se describe anteriormente, por ejemplo Cl, F o CF₃, pueden obtenerse
- 20 por ejemplo según los esquemas de reacción descritos a continuación (esquemas de reacción [Ai-iv]), que se describen en más detalle en los ejemplos adjuntos, o como se describe por ejemplo en Tetrahedron 64 (2008) 6038-6050, Solic. Publ. de patente de EE. UU., US20130040977.



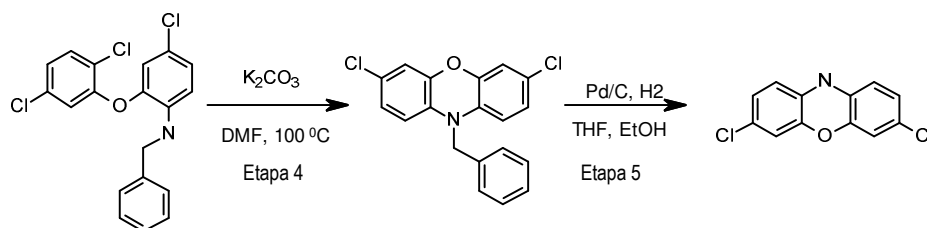
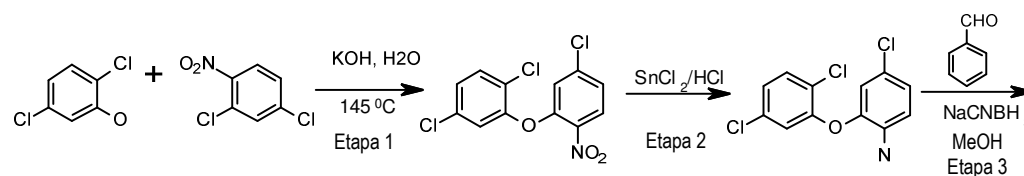
(Ai)



(Aii)



(Aiii)

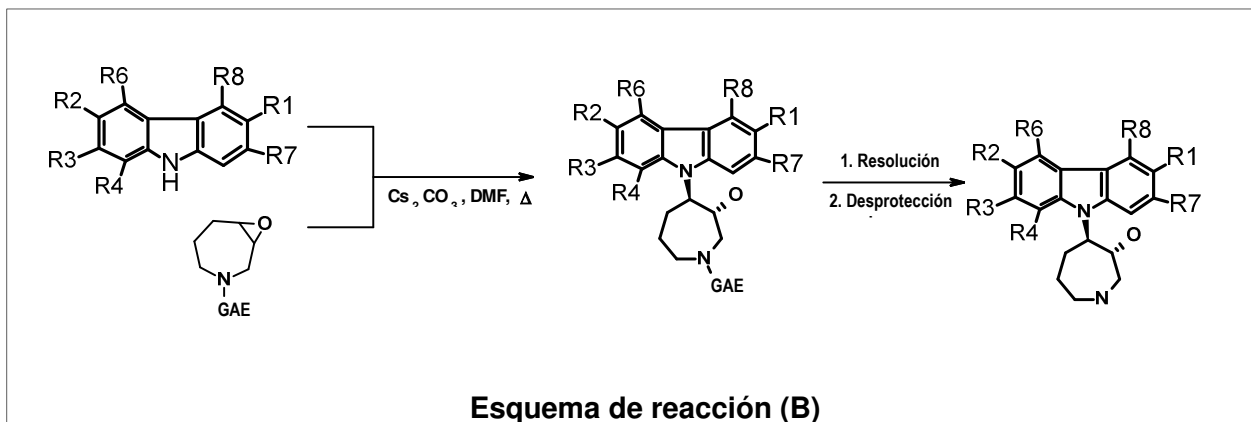


(Aiv)

Esquemas de reacción (Ai-Aiii)

Típicamente, los compuestos de fórmula general (I) en los que los sustituyentes R1-R8 pueden ser como se describe anteriormente y los cuales pueden obtenerse, por ejemplo, por medio de una reacción como se describe en el esquema de reacción (B), donde «GAE» indica un «grupo de atracción de electrones», donde GAE puede ser, por ejemplo, un átomo o por ejemplo un grupo funcional que elimina la densidad de electrones de un sistema π conjugado por medio de atracción de electrones inductiva o resonancia.

5



10

No obstante, determinados compuestos de fórmula (I) pueden requerir estrategias de síntesis diferentes, que difieren de la del esquema de reacción (B).

15

Una realización más específica se refiere a la preparación de los compuestos 1-31 según la fórmula (i) o cualquiera de sus subfórmulas como se describe en este documento, así como los correspondientes compuestos intermedios de la reacción, que se pueden usar por ejemplo para la síntesis de los compuestos de fórmula (i) o de cualquiera de sus subfórmulas como se describe en este documento, y cuyas síntesis se describirán en los ejemplos adjuntos:

20

Compuestos intermedios

25

Compuesto intermedio 1: 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (int 1)

Compuesto intermedio 2: 3,6-difluoro-9H-carbazol (int 2)

Compuesto intermedio 3: 3,6-dicloro-9H-carbazol (int 3)

Compuesto intermedio 4: 3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (int 4)

Compuesto intermedio 5: 3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-b]indol (int 5)

30

Compuesto intermedio 6: 3,7-dicloro-10H-fenoxazina (int 6)

Compuesto intermedio 7: 3,7-dicloro-10H-fenotiazina (int 7)

Compuesto intermedio 8: 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol (int 8)

Compuesto intermedio 9: 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol (int 9)

Compuesto intermedio 10: 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[3,4-b]indol (int 10)

35

Compuesto intermedio 11: 3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol (int 11)

Compuesto intermedio 12: 3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol (int 12)

Compuesto intermedio 13: 3,6-dicloro-4-metoxi-9H-carbazol (int 13)

Compuesto intermedio 14: 2-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (int 14)

Compuesto intermedio 15: 4-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (int 15)

40

Compuesto intermedio 16 Síntesis de 7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol (int 16)

Compuesto intermedio 17 Síntesis de 7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol (int 17)

Compuesto intermedio 18: N-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (int 18)

Compuesto intermedio 19: N-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (int 19)

Compuesto intermedio 20: 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirrol[2,3-b:5,4-c']dipiridina (int 20)

45

Compuesto intermedio 21: 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirrol[2,3-b:5,4-c']dipiridina (int 21)

Compuesto intermedio 22: 3-cloro-6-nitro-9H-carbazol (int 22)

Compuesto intermedio 23: 4-metil 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (int 23)

Compuestos

50

Compuesto 1:

5,5-dióxido de 3,7-dicloro-10-((3R,4R)-3-hidroxiázepan-4-il)-10H-fenotiazina,

5,5-dióxido de 3,7-dicloro-10-((3S,4S)-3-hidroxiázepan-4-il)-10H-fenotiazina

ES 2 716 956 T3

Compuesto 2:

(3R,4R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol

5 Compuesto 3:

(3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il]azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il]azepan-3-ol

Compuesto 6:

10 (3R,4R)-4-[4-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-[4-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol

Compuesto 7:

15 (3R,4R)-4-[2-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-[2-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol

Compuesto 8:

20 (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol,
(3R,4R)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol

Compuesto 9:

(3R,4R)-4-(3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-(3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol

25 Compuesto 10:

(3R,4R)-4-(3,7-dicloro-10H-fenoxazin-10-il)azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-(3,7-dicloro-10H-fenoxazin-10-il)azepan-3-ol

Compuesto 14:

30 (3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[2,3-b]indol-9-il]azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[2,3-b]indol-9-il]azepan-3-ol

Compuesto 15:

35 (3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[3,4-b]indol-9-il]azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[3,4-b]indol-9-il]azepan-3-ol

Compuesto 16:

40 (3R,4R)-4-(2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol,
(3S,4S)-4-(2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 17:

(3R,4R)-4-(7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 18:

45 (3S,4S)-4-(7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 19:

(3R,4R)-4-(8-cloro-6-metoxi-2-(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol

50 Compuesto 20:

(3S,4S)-4-(8-cloro-6-metoxi-2-(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 21:

55 (3R,4R)-4-(8-cloro-2-(trifluorometil)-5H-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 22:

(3S,4S)-4-(8-cloro-2-(trifluorometil)-5H-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 23:

60 (3R,4R)-4-(2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-5-il)azepan-3-ol

Compuesto 24:

(3S,4S)-4-(2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirrololo[2,3-b:4,5-b']dipiridin-5-il)azepan-3-ol

ES 2 716 956 T3

Compuesto 25:
Síntesis de (3R,4R)-4-((8-cloro-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-il)amino)azepan-3-ol

5 Compuesto 26:
((3R,4R)-4-(3-cloro-6-nitro-carbazol-9-il)azepan-3-ol

Compuesto 27:
(5R,6R)-5-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-6-hidroxi-azepan-2-ona

10 Compuesto 28:
(3R,4R)-4-[8-cloro-2-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]indol-5-il]-7-metil-azepan-3-ol

Compuesto 30:
15 (8-cloro-5-[(3R,4R)-3-hidroxi-azepan-4-il]-3H-pirimido[5,4-b]indol-4-ona

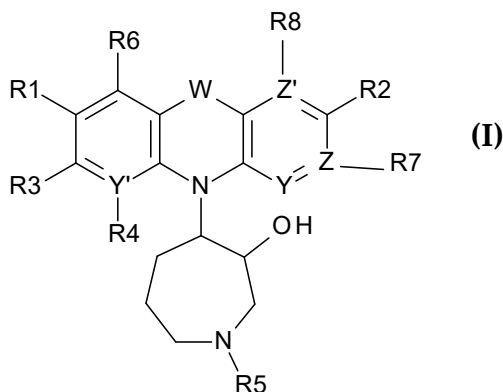
Compuesto 31:
((3R,4R)-4-(8-cloro-4-metoxi-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol)

La presente invención también comprende los siguientes objetos:

20

Objeto 1:
Un compuesto de fórmula (I)

25



30

35

donde

40

W se selecciona entre un enlace C-Sp²-Sp²-C, O, SO₂, S,

Z se selecciona entre C o N,

Z' se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

45

Y se selecciona entre C o N,

R1 indica halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, S-Alq, SMe, SO₂Me, SO₂Alq,

R2 indica halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, S-Alq, SMe, SO₂Me, SO₂alquilo,

R3 indica halógeno, CF₃, OMe, SO₂, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

50

R4 indica halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq,

R5 indica H, alquilo, bencilo, amida, sulfonamida,

R6 indica H, alquilo, OMe, SO₂, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq

R7 indica H, SO₂, SO₂Alq o S-Alq,

R8 indica H, SO₂ o S-Alq,

y

55

Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR-, -NR- o S, o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono,

60

y

ES 2 716 956 T3

sus sales, ésteres y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en forma enantioméricamente pura o mezcla enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como una mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.

- 5 Objeto 2:
Compuesto según el objeto 1, donde R1 es halógeno o CF₃.
- Objeto 3:
Compuesto según el objeto 1 o el objeto 2, donde R2 es halógeno o CF₃.
- 10 Objeto 4:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-3, donde R1, R2 son ambos Cl, o son ambos F, o son ambos CF₃.
- 15 Objeto 5:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-4, donde W es SO₂.
- Objeto 6:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-5, donde R3, R4, R5, R7 y R8 son H.
- 20 Objeto 7:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-6, donde Y' y Z' son ambos C.
- Objeto 8:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-7, donde R1, R2 son ambos Cl, o son ambos CF₃.
- 25 Objeto 9:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-8, donde W es un enlace C-Sp²-Sp²-C.
- 30 Objeto 10:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-9, donde Y es C.
- Objeto 11:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-10, donde Y es N.
- 35 Objeto 12:
Compuesto según el objeto 11, donde R1 es Cl, F o CF₃.
- Objeto 13:
Compuesto según el objeto 12, donde R2 es Cl, F o CF₃.
- 40 Objeto 14:
Compuesto según el objeto 13, donde R1, R2 son ambos Cl, o son ambos CF₃.
- 45 Objeto 15:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 9-14, donde R8 es SO₂Alq.
- Objeto 16:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 9-15, donde R6 es alcoxi.
- 50 Objeto 17:
Compuesto según el objeto 16, donde R6 es OMe.
- Objeto 18:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 9-17, donde R3 es alcoxi.
- 55 Objeto 19:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 9-18, donde R3 es OMe.
- 60 Objeto 20:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-19, donde W es O.
- Objeto 21:
Compuesto según el objeto 20, donde Y es C o N.

ES 2 716 956 T3

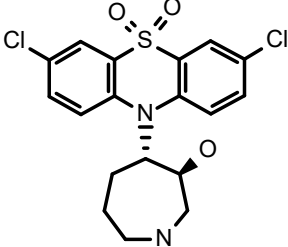
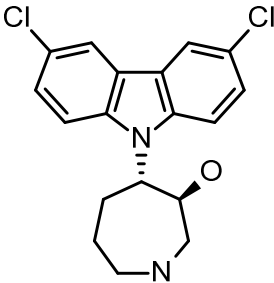
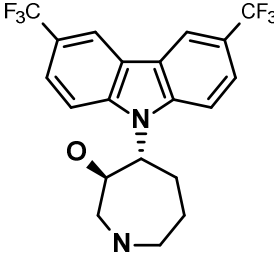
Objeto 22:
Compuesto según el objeto 20 o el objeto 21, donde R2 es Cl, F o CF₃.

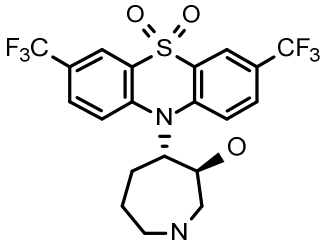
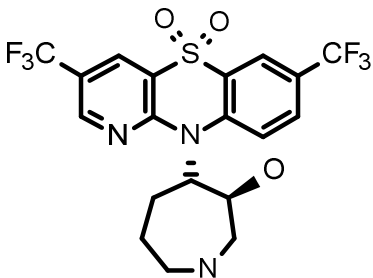
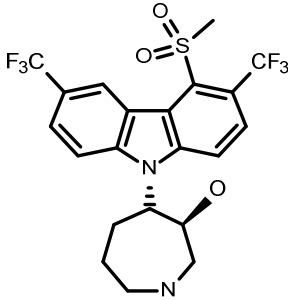
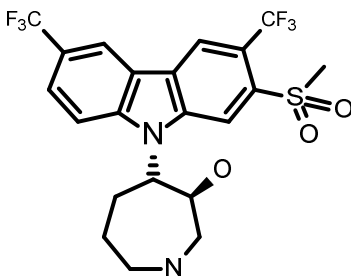
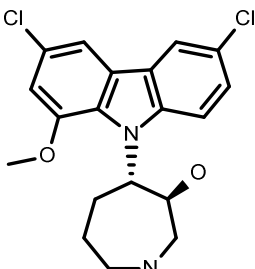
5 Objeto 23:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 20-22, donde R2 es CF₃.

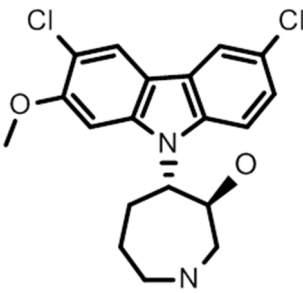
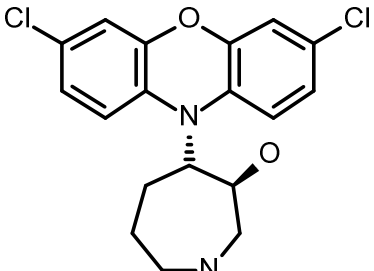
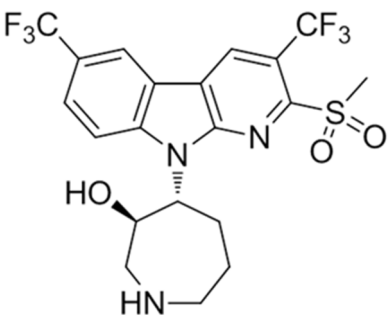
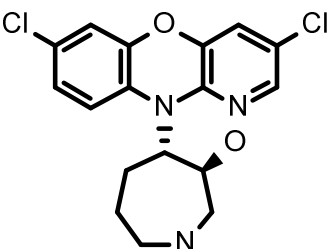
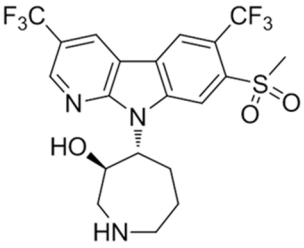
Objeto 24:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 20-23, donde Y es O y Z' es N o C.

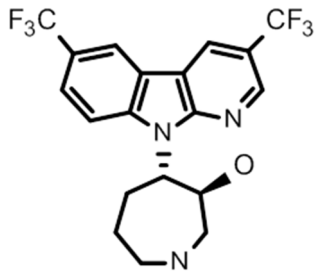
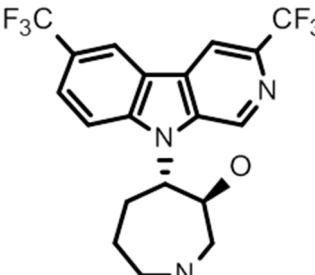
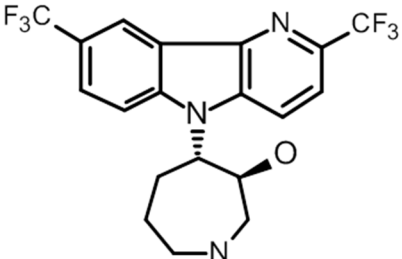
10 Objeto 25:
Compuesto según uno cualquiera de los objetos 20-24, donde Y es N y Z' es O.

Objeto 26:
15 Compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-25, donde el compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por:

N.º de compuesto	Estructura
1	
2	
3	

4	 <chem>CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=C(C(F)(F)F)C3=N2C(F)(F)F</chem>
5	 <chem>CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=C(C(F)(F)F)C3=N2C(F)(F)F</chem>
6	 <chem>CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=C(C(F)(F)F)C3=N2C(F)(F)F</chem>
7	 <chem>CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=C(C(F)(F)F)C3=N2C(F)(F)F</chem>
8	 <chem>CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=C(Cl)C3=N2C(F)(F)F</chem>

9	 <chem>COc1c(Cl)c2c(c1)n(c2)N3CCN(CC3)O</chem>
10	 <chem>Clc1c(Cl)c2c(c1)oc2N3CCN(CC3)O</chem>
11	 <chem>CS(=O)(=O)c1c(C(F)(F)F)c2c(c1)n(c2)N3CCN(CC3)O</chem>
12	 <chem>Clc1c(Cl)c2c(c1)oc2N3CCN(CC3)O</chem>
13	 <chem>CS(=O)(=O)c1c(C(F)(F)F)c2c(c1)n(c2)N3CCN(CC3)O</chem>

14	
15	
16	

Objeto 27:

Un compuesto de fórmula (I) según uno cualquiera de los objetos 1-26 para su uso como medicamento.

5 Objeto 28:

Un compuesto de fórmula (I) según uno cualquiera de los objetos 1-27 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas o parasitarias.

Objeto 29:

- 10 Un compuesto para su uso según el objeto 28, en el que las enfermedades parasitarias se seleccionan entre paludismo, tuberculosis, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis o una de las siguientes enfermedades: Infección por *Acanthamoeba*, queratitis infecciosa por *Acanthamoeba*, enfermedad del sueño africana (tripanosomiasis africana), equinococosis alveolar (equinococosis, enfermedad hidatídica), amebiasis (infección histolítica por *Entamoeba*), tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), anquilostomiasis (anquilostoma, larva migrans cutánea [LMC]), angiostrongiliasis (infección por *Angiostrongylus*), anisakiasis (infección por *Anisakis*, infección por *Pseudoterranova*), ascariasis (infección por *Ascaris*, lombrices intestinales), babesiosis (infección por *Babesia*), balantidiasis (infección por *Balantidium*), bailisascariasis (infección por *Baylisascaris*, nematodo intestinal del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección por *Blastocystis hominis*, infestación por piojos del cuerpo (pediculosis), capilariasis (infección por *Capillaria*), dermatitis cercarial (prurito del nadador), enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), infección por *Chilomastix mesnili* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), clonorquiasis (infección por *Clonorchis*), LMC (larva migrans cutánea, anquilostomiasis, anquilostoma), ladillas, criptosporidiosis (infección por *Cryptosporidium*), larva migrans cutánea (LMC, anquilostomiasis, anquilostoma), ciclosporiasis (infección por *Cyclospora*), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por *Cystoisopora* (cistoisporiasis) anteriormente infección por *Isospora*, diarrea, infección por *Dientamoeba fragilis*, difilobotriasis (infección por *Diphyllobothrium*), infección por *Dipylidium caninum* (infección por tenia del perro o gato), dracunculiasis (enfermedad del gusano de Guinea),

tenia del perro (infección por *Dipylidium caninum*), equinococosis (equinococosis alveolar, enfermedad hidatídica), elefantiasis (filariasis, filariasis linfática), infección por *Endolimax nana* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por *Entamoeba coli* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por *Entamoeba dispar* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por *Entamoeba hartmanni* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por *Entamoeba histolytica* (amebiasis), *Entamoeba polecki*, enterobiasis (infección por oxiuros), fasciolosis (infección por *Fasciola*), fasciolopsiasis (infección por *Fasciolopsis*), filariasis (filariasis linfática, elefantiasis), enfermedades alimentarias, giardiasis (infección por *Giardia*), gnatostomiasis (infección por *Gnathostoma*), enfermedad del gusano de Guinea (dracunculiasis), infestación por piojos de la cabeza (pediculosis), heterofiasis (infección por *Heterophyes*), enfermedad hidatídica (equinococosis alveolar), himenolepiasis (infección por *Hymenolepis*), infección por anquilostoma (anquilostomiasis, larva migrans cutánea [LMC]), lombrices intestinales (ascariasis, infección por *Ascaris*), infección por *Iodamoeba buetschlii* (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por *Isospora* (véase infección por *Cystoisospora*), leishmaniosis visceral (leishmaniosis, infección por *Leishmania*), queratitis (infección por *Acanthamoeba*), leishmaniosis (leishmaniosis visceral, infección por *Leishmania*), infestación por piojos (piojos del cuerpo, de la cabeza y ladillas, pediculosis, tiriasis), loaiasis (infección por *Loa loa*), filariasis linfática (filariasis, elefantiasis), paludismo (infección por *Plasmodium*), microsporidiosis (infección por *Microsporidia*), infestación por ácaros (sarna), infección por *Naegleria*, neurocisticercosis (cisticercosis), protozoos intestinales no patógenos (inocuos), larva migrans ocular (toxocariasis, infección por *Toxocara*, larva migrans visceral), oncocercosis (ceguera de los ríos), opistorquiasis (infección por *Opisthorchis*), paragonimiasis (infección por *Paragonimus*), pediculosis (infestación por piojos de la cabeza o del cuerpo), tiriasis (infestación por ladillas), infección por oxiuros (enterobiasis), infección por *Plasmodium* (paludismo), neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infección por *Pseudoterranova* (anisakiasis, infección por *Anisakis*), infestación por ladillas (tiriasis), infección por nematodo intestinal del mapache (ballisascariasis, infección por *Baylisascaris*), ceguera de los ríos (oncocercosis), sarna, esquistosomiasis (bilharzia), enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana; enfermedad del sueño africana), strongiloidiasis (infección por *Strongyloides*), prurito del nadador (dermatitis cercarial), teniasis (infección por *Taenia*, infección por tenia), infección por tenia (teniasis, infección por *Taenia*), toxocariasis (infección por *Toxocara*, larva migrans ocular, larva migrans visceral), toxoplasmosis (infección por *Toxoplasma*), diarrea del viajero, triquinelosis (triquinosis), triquinosis (triquinelosis), tricomoniasis (infección por *Trichomonas*), tricuriasis (infección por tricocéfalo, infección por *Trichuris*), tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño africana, enfermedad del sueño), tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), larva migrans visceral (toxocariasis, infección por *Toxocara*, larva migrans ocular), enfermedades de transmisión hídrica, infección por tricocéfalo (tricuriasis, infección por *Trichuris*).

Objeto 30:
 35 Un compuesto para su uso según el objeto 28 o 29, en el que la enfermedad parasitaria es paludismo o paludismo cerebral.

Objeto 31:
 40 Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según uno cualquiera de los objetos 1-26 y/o sus derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y adyuvantes.

Objeto 32:
 45 Composición farmacéutica según el objeto 31 que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional.

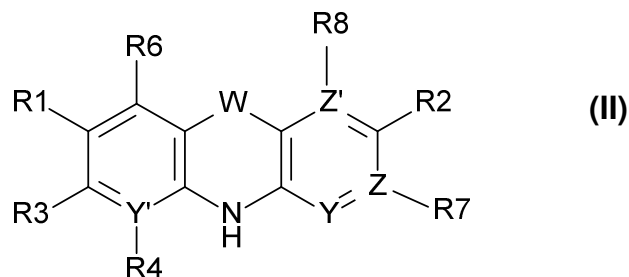
Objeto 33:
 50 Composición farmacéutica según el objeto 31 o el objeto 32 para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

Objeto 34:
 55 Composición farmacéutica para su uso según el objeto 33, en el que la enfermedad parasitaria se selecciona entre el grupo de paludismo, paludismo cerebral, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis.

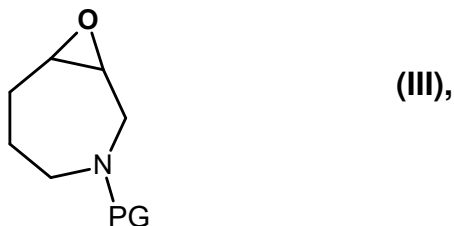
Objeto 35:
 Composición farmacéutica para su uso según el objeto 33 o el objeto 34, en el que la enfermedad parasitaria es paludismo o paludismo cerebral.

Objeto 36:
 60 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende los pasos de

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R1-R8 e Y', Y, Z, Z' son como se define en el objeto 1:



con un compuesto de fórmula (III)



donde GP indica un grupo protector,

(b) eliminar el grupo protector GP.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la invención. No pretenden limitar el objeto o alcance de la invención a los mismos.

A lo largo de los ejemplos adjuntos y de la especificación se pueden usar las siguientes abreviaturas según se proporcionan a continuación:

Ac (acetilo), **ABS** (forma enantiopura), **ACN** (acetonitrilo), **sa** (singlete ancho), **Boc** (*tert*-butoxicarbonilo), **d** (doblete), **DCE** (dicloroetano), **DCM** (diclorometano), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **AE** (acetato de etilo), **equiv.** (equivalente), **ESI** (ionización por electropulverización), **Et** (etilo), **Et₂O** (éter dietílico), **EtOAc** (acetato de etilo), **h** (hora), **HPLC** (cromatografía líquida de alta resolución), **l** (litro), **CL** (cromatografía líquida), MD Autoprep (HPLC preparativa dirigida a masa), **MeOH** (metanol), **MeOD** (metanol deuterado), **mg** (miligramo), **min** (minuto), **ml** (mililitro), **μl** (microlitro), **p.f.** (punto de fusión), **mm** (milímetro), **μm** (micrómetro), **mmol** (milimol), **m** (multiplete), **EM** (espectrometría de masas), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **EP** (éter de petróleo), **c** (cuadruplete), **RAC** (mezcla racémica) **tR** (tiempo de retención), **TA** (temperatura ambiente), **tn** (toda la noche), **s** (singlete), **SFC** (cromatografía líquida supercrítica) **SPE** (extracción en fase sólida), **TBAF** (fluoruro de tetrabutilamonio), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **t** (triplete), **UPLC** (cromatografía líquida de ultra alta resolución).

A lo largo de los ejemplos se realizaron análisis por CL/EM, CG/EM, HPLC, UPLC, HPLC QUIRAL según los protocolos descritos a continuación:

Análisis por CL/EM:

Método A:

Método A: acetato de amonio 10 mM en agua; B: ACN; flujo: 1,2 ml/min.
Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) MODO dual

Método B:

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo: 1,2 ml/min.
Columna: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm) MODO dual

Método C:

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: MEOH; flujo: 1,2 ml/min.
Columna: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm) MODO dual

Método D:

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo: 1,2 ml/min.

ES 2 716 956 T3

Columna: X-terra MS C8 (50 × 4,6 mm-5 µm) MODO dual

Método E:

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

5 Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 µm) Modo positivo

Método F:

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: HCOOH al 0,075% en ACN; flujo = 1,0 ml/min

10 Columna: PHENOMENEX GEMINI NX C18 (50 × 4,6 mm-3 µm) MODO dual

Análisis por CG/EM:

Método A:

AcqMethod DB5MS_SPLITTER1.M

15

Método B:

AcqMethod HP-1MS

Análisis por UPLC:

20

Método A:

Acquity HSS T3 C18 (2,1 × 50 mm-1,8 µm)

Acq.Method:595FA.olg % B: 0min=5% 2,0min=95% 2,5min=5% 3,0min=5%

25

Análisis por HPLC:

Método A:

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: ACN; flujo: 1,0 ml/min

Columna: WELCHROM C18 (250 × 4,6 mm-5 µm)

30

Método B:

Método A: TFA al 0,1 % en agua; flujo: 1,0 ml/min

Columna: Atlantis dC18 (250 × 4,6 mm-5 µm)

35

Método C:

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: metanol; flujo: 1,0 ml/min

Columna: XDB- C18 (50 × 4,6 mm-1,8 µm)

Método D:

40

Método A: NH₄OAC 10 mM en agua; flujo: 0,7 ml/min

Columna: phenomenex Gemini NX C18 (150 × 4,6 mm-5 µm)

Método E:

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: ACN; flujo: 1,0 ml/min

45

Columna: SYNCRONIS C18 (250 × 4,6 mm-5 µm)

Método F:

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: metanol; flujo: 1,0 ml/min

Columna: Atlantis dC18 (250 × 4,6 mm-5 µm)

50

Método G:

Método A: HEXANO: IPA (95:05); flujo: 0,8 ml/min

Columna: YMC-PACK sílice (250 × 4,6 mm-5 µm)

55

HPLC QUIRAL:

Método A:

Método A: HEXANO: IPA (80:20); flujo: 1,0 ml/min

Columna: CHIRAL PAK IA (250 × 4,6 mm -5µ)

60

Método B:

Método A: HEXANO: ETANOL (90:10); flujo: 1,0 ml/min

Columna: CHIRAL PAK AD-H (250 × 4,6 mm -5µ)

La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-5 % de acetato de etilo/hexano para obtener un aceite amarillento como producto (rendimiento: 29,0 g; 88 %).

5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,71-5,79 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 4H), 3,73 (d, *J* = 4,68 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,10 Hz, 2H), 1,92-1,99 (m, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,14 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapla 2: A una solución del compuesto intermedio protegido con boc (7,0 g; 31,1 mmol) en tolueno (250 ml) se añadió el catalizador de Grubbs de primera generación (1,28 g; 1,55 mmol) (antes de añadir el catalizador, la mezcla de reacción se debe degasear usando N₂). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró para eliminar el tolueno y se tomó directamente el residuo para cromatografía en columna usando 25-30 % de diclorometano/hexano para obtener 2,0 g de un aceite incoloro como producto (rendimiento: 32,7 %).

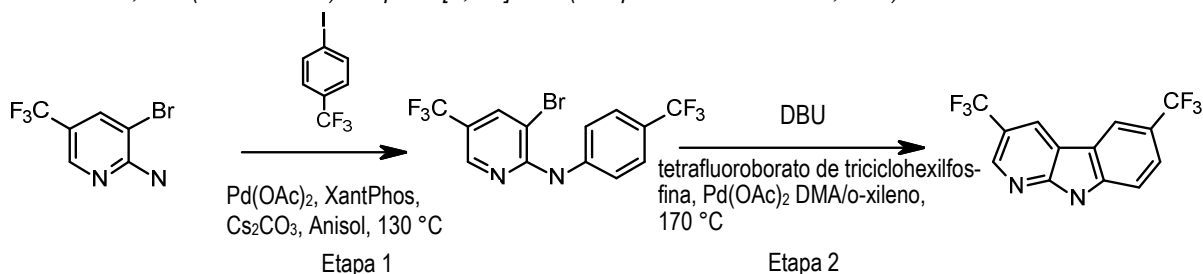
10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,69-5,72 (m, 2H), 3,81-3,82 (m, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,00 Hz, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 1H).

Etapla 3: Se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (2,1 g; 12,8 mmol) a una solución de 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g; 10,1 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se añadió una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ y la mezcla se basificó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 4-8 % de acetato de etilo/hexano para obtener 1,0 g de 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (rendimiento: 46,2 %).

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,55-3,65 (m, 2H), 3,13-3,14 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

25 Ejemplo 2:

Síntesis de 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol (compuesto intermedio 3, int 3)



30 Etapa 1:

En un tubo sellado se mezclaron 2-amino-3-bromo-5-trifluorometil piridina (2,0 g; 8,2 mmol), 4-yodo benzotrifluoruro (2,25 g; 8,2 mmol), Xant-Phos (0,425 g; 0,82 mmol) y carbonato de cesio (4,0 g; 12,3 mmol) en anisole (30 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió Pd(OAc)₂ (0,276 g; 1,23 mmol) y se calentó a 130 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el sólido de color amarillo 3-bromo-5-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (1,2 g; 37,7 %).

35 **CL/EM:** (método B) 385 (M+H), tR: 4,02 min,

40 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,40 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H).

45 Etapa 2:

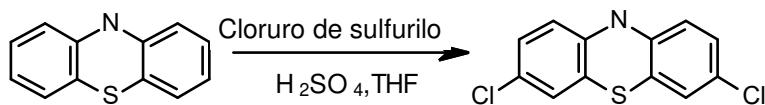
En un tubo sellado se mezclaron 3-bromo-5-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (1,1 g; 2,8 mmol), DBU (0,87 g; 5,7 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,103 g; 0,28 mmol) en DMA/o-xileno (1:2) (18 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió Pd(OAc)₂ (0,031 g; 0,014 mmol) y se calentó a 170 °C durante 24 h. Tras completarse la reacción, el solvente se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 60-120 mesh) para obtener 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol (0,440 g; 50,5 %) como un sólido de color blanco.

50 **CL/EM:** (método B) 305 (M+H), tR: 3,56 min,

55 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,76 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H), 8,86 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H).

Ejemplo 3:

Síntesis de 3,7-dicloro-10H-fenotiazina (compuesto intermedio 4, int 4)



5

A una solución de fenotiazina (5,0 g; 25 mmol) en THF (70 ml) se añadieron 2 gotas de H₂SO₄ conc. seguido de N-cloro-succinimida (6,6 g; 50 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de diclorometano. La suspensión se filtró para obtener el producto puro (5,0 g; 74,6 %) de 3,7-dicloro-10H-fenotiazina como un sólido de color verde.

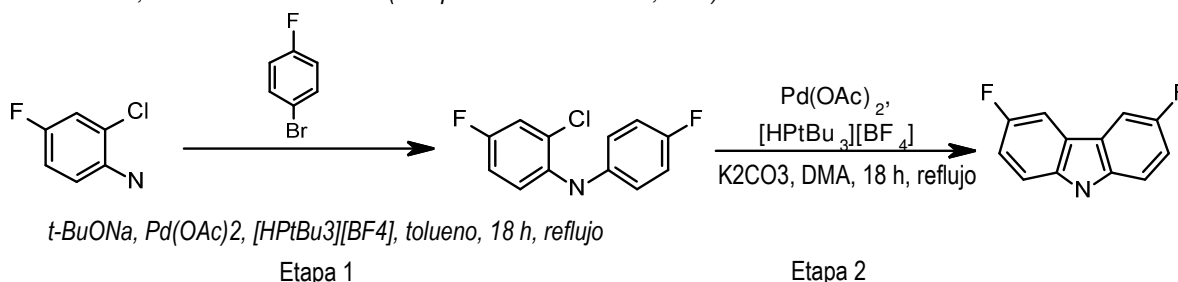
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,84 (s, 1H), 7,02-7,04 (m, 4H), 6,63 (d, J = 9,20 Hz, 2H).

Ejemplo 4:

15

Síntesis de 3,6-difluoro-9H-carbazol (compuesto intermedio 5, int 5)



t-BuONa, Pd(OAc)₂, [HPtBu₃][BF₄], tolueno, 18 h, reflujo

Etapa 1

Etapa 2

Etapa 1: Se añadieron 2-cloro-4-fluoroanilina (3,0 g; 20,6 mmol) y 4-fluoro-1-bromo benceno (3,6 g; 20,6 mmol) a NaOtBu (9,9 g; 103,0 mmol), Pd(OAc)₂ (0,231 g; 1,03 mmol) y [HPtBu₃][BF₄] (0,42 g; 1,4 mmol) resuspendido en tolueno (120 ml). A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 18 h, se dejó enfriar y se concentró para eliminar el tolueno. El residuo se extrajo con diclorometano (2 × 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el producto incoloro deseado 2-cloro-4-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)anilina (2,0 g; 41 %).

20

CG/EM: (método B) 239,0 (M+H), tR: 4,73 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,28 (s, 1H), 7,01-7,16 (m, 5H), 6,89-6,88 (m, 1H), 5,84 (s, 1H).

25

Etapa 2: Se añadió 2-cloro-4-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)anilina (1,6 g; 6,6 mmol) a carbonato de potasio (4,6 g; 33,3 mmol), Pd(OAc)₂ (0,074 g; 0,33 mmol) y [HPtBu₃][BF₄] (0,14 g; 4,67 mmol) resuspendido en DMA (48 ml). A continuación, la reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el **compuesto intermedio 5 (int 5)** (1,26 g; 93 %) como un sólido de color blanco.

30

CL/EM: (método B) 202,0 (M+H), tR: 3,18 min,

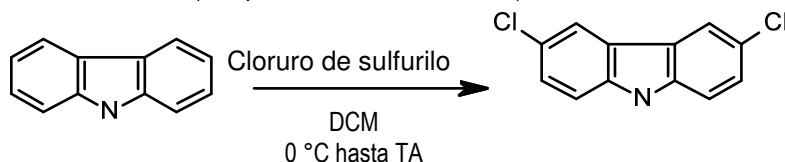
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,67-7,68 (m, 2H), 7,35-7,36 (m, 2H), 7,17-7,18 (m, 2H).

35

Ejemplo 5:

40

Síntesis de 3,6-dicloro-9H-carbazol (compuesto intermedio 6, int 6)



En un matraz de 100 ml de fondo redondo y con tres bocas, equipado con un septo, un agitador mecánico y un termómetro, se añadieron carbazol (5,0 g; 2,9 mmol) y diclorometano (50 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C. Con agitación enérgica, se añadió cloruro de sulfurilo (4,8 ml; 5,9 mmol) gota a gota a una velocidad tal

45

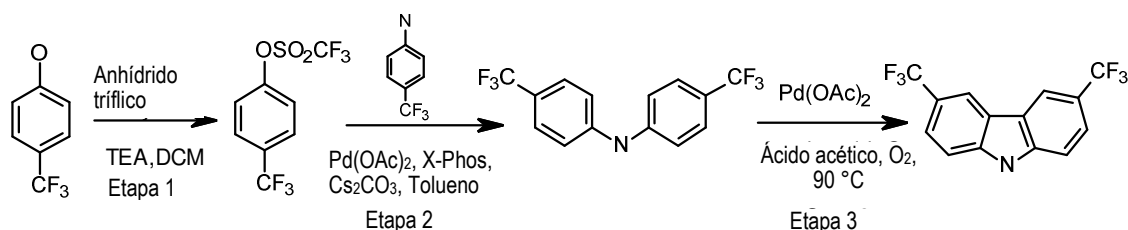
que la temperatura no excediera los 2 °C. Tras la adición, se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente. El precipitado sólido se filtró, se lavó con diclorometano y se secó para obtener 4,4 g de 3,6-diclorocarbazol sin procesar contaminado con trazas de 3-clorocarbazol. El residuo se resuspendió en 0,1 l de hexano y se hirvió durante 0,5 h para eliminar las trazas de 3-clorocarbazol.

La suspensión se filtró, obteniéndose el producto puro (3,0 g; 42,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H).

Ejemplo 6:

Síntesis de 3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (compuesto intermedio 7, int 7)
(véase también Solic. Publ. de patente de EE. UU. 20130040977)



Etapa 1: A una solución de 4-trifluorometilfenol (25,0 g; 154 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió piridina (14,6 ml; 185 mmol) y se agitó. A esta solución en agitación se añadió solución de anhídrido trifílico (27,9 ml; 169 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se detuvo con 25 ml de agua y la fase orgánica se saturó con NaHCO₃, HCl 1 M y salmuera, y a continuación se secó con MgSO₄ y se concentró para obtener el producto sin procesar. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel usando 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 27,4 g de un aceite incoloro como producto (rendimiento: 60,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,76 (m, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H).

Etapa 2: Al producto de la etapa 1 (5,0 g; 16,9 mmol), 4-(trifluorometil)anilina (3,01 g; 18,6 mmol), Pd(OAc)₂ (0,38 g; 1,69 mmol), XPhos (1,2 g; 2,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6,6 g; 20,2 mmol), se añadió tolueno (100 ml) y se agitó a 100 °C durante 3 h en un tubo sellado bajo atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar, la mezcla sin procesar se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-5 % de EtOAc/Hex para obtener 5,0 g de la diarilamina como un aceite incoloro (rendimiento: 96 %).

CL/EM: (método B) 304 (M+H), tR: 3,59 min,

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s, 1H), 7,58-7,59 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 4H).

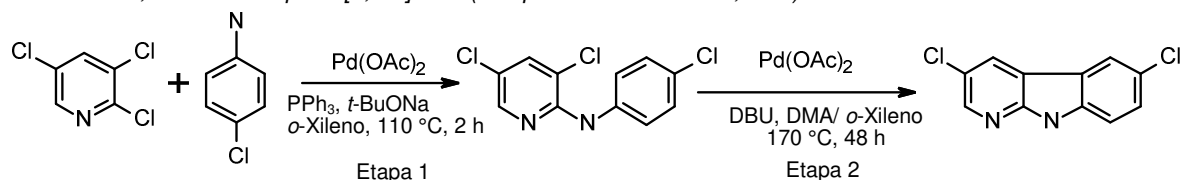
Etapa 3: A bis(4-(trifluorometil)fenil)amina (5,4 g; 17,6 mmol), se añadió ácido acético (54 ml) y Pd(OAc)₂ (0,397 g; 1,76 mmol) y se calentó a 90 °C durante 12 h bajo un balón de oxígeno. Se añadió NaHCO₃ sólido para detener la reacción y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para obtener el producto sin procesar. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel usando 25 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 2,8 g de un sólido de color blanco (rendimiento: 56 %).

CL/EM: (método B) 303 (M+H), tR: 2,83 min,

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,12 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H).

Ejemplo 7:

Síntesis de 3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-b]indol (compuesto intermedio 8, int 8)



Etapa 1:

En un tubo sellado se mezclaron 2,3,5-tricloro piridina (8,0 g; 44 mmol), 4-cloro anilina (6,17 g; 49 mmol), trifenilfosfina (1,16 g; 44 mmol) y *tert*-butóxido sódico (5,09 g; 53 mmol) en *o*-xileno (80 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió Pd(OAc)₂ (0,49 g; 2,2 mmol) y se calentó a 110 °C durante 12 h. Tras

completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 60-120 mesh) para obtener el sólido de color amarillo 3,5-dicloro-*N*-(4-clorofenil)piridin-2-amina (7,0 g; 58,23 %).

CL/EM: (método B) 275 (M+H), tR: 3,69 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H).

Etapa 2:

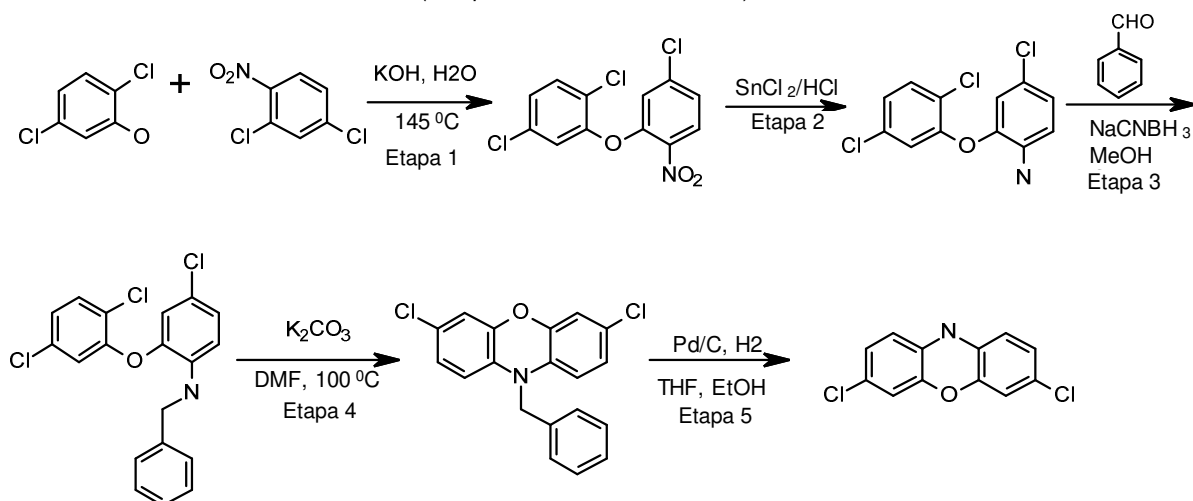
En un tubo sellado se mezclaron 3,5-dicloro-*N*-(4-clorofenil)piridin-2-amina (4,0 g; 14,7 mmol), DBU (4,4 g; 29,5 mmol) y tetrafluoroborato de triclorohexilfosfina (0,54 g; 1,47 mmol) en DMA/o-xileno (1:2) (50 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió Pd(OAc)₂ (0,16 g; 0,73 mmol) y se calentó a 170 °C durante 48 h. Tras completarse la reacción, el solvente se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 60-120 mesh) para obtener el 3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol **compuesto intermedio 8 (int 8)** (1,2 g; 34,6 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM: (método B) 235 (M+H), tR: 3,34 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H).

Ejemplo 8

Síntesis de 3,7-dicloro-10H-fenoxazina (compuesto intermedio 9, int 9)



Etapa 1: Se calentó a 120-125 °C una mezcla (9,78 g; 60 mmol) de 2,5-diclorofenol y (11,58 g; 60 mmol) de 1,4-dicloro-2-nitrobenzene, se inició la agitación, se le añadió gota a gota una solución de 4,0 g de lentejas de KOH (85 %) en 2,6 ml de agua y se elevó la temperatura a 145 °C y se mantuvo durante 18 h más. La solución caliente se vertió en una solución en agitación de 1 ml de 30 % de NaOH acuoso en 100 ml de agua. El aceite formado inicialmente se solidificó en pocos minutos, se filtró y se recristalizó a partir de etanol para obtener 1,4-dicloro-2-(5-cloro-2-nitrofenoxi)benzene como un sólido de color amarillo (11,5 g; 59,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

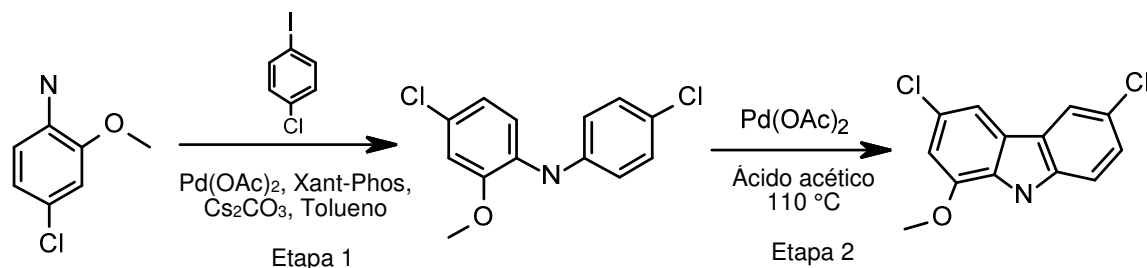
Etapa 2: A una solución de 1,4-dicloro-2-(5-cloro-2-nitrofenoxi)benzene (13,0 g; 40,88 mmol) en una mezcla de etanol (150 ml):H₂O (50 ml), se añadió SnCl₂·H₂O (36,8 g; 163,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó usando una solución de hidróxido sódico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-3 % de acetato de etilo/hexano para obtener 4-cloro-2-(2,5-diclorofenoxi)anilina (7,0 g; 59,8 %) como un aceite parduzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,59 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 3H), 6,53-6,56 (s, 1H), 5,41 (s, 2H).

Etapa 3: A una solución de 4-cloro-2-(2,5-diclorofenoxi)anilina (4,0 g; 13,8 mmol) en MeOH (100 ml) se añadieron benzaldehído (1,17 g; 11,1 mmol) y 2 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄

Ejemplo 10

5 Síntesis de 3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol (compuesto intermedio 11, int 11)



10 **Etapa 1:** En un tubo sellado se mezclaron 4-cloro 2-anisidina (1,0 g; 6,3 mmol), 4-yodo clorobenceno (1,51 g; 6,3 mmol), Xant-Phos (0,33 g; 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (6,19 g; 19,0 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,213 g; 0,95 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-1 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,5 g de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-2-metoxianilina como un sólido de color blanco (rendimiento: 29,4 %)

15 **CL/EM:** (método B) 268 (M+H), tR: 3,87 min; 92,28 % (máx.).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 5,20, 6,20 Hz, 2H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H).

20 **Etapa 2:** A 4-cloro-N-(4-clorofenil)-2-metoxianilina (0,5 g; 1,86 mmol) se añadió ácido acético (5 ml) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,12 g; 0,55 mmol) y se calentó a 100 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 %, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-5 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,25 g de 3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol **int 11**. (Rendimiento: 50,4 %)

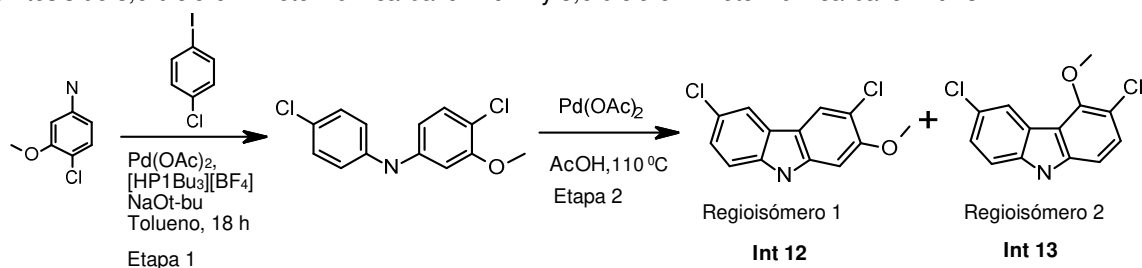
25 **CL/EM:** (método B) 366 (M+H), tR: 3,72 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H).

30

Ejemplo 11

Síntesis de 3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol **int 12** y 3,6-dicloro-4-metoxi-9H-carbazol **int 13**:



35

Etapa 1:

40 Se tomaron 4-cloro-3-metoxi anilina (2,0 g; 12,6 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (3,33 g; 13,9 mmol) y *terc*-butóxido sódico (6,04 g; 63 mmol) en tolueno (15 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,141 g; 0,63 mmol), $[\text{HPtBu}_3][\text{BF}_4]$ (0,255 g; 0,88 mmol) y se calentó a 110 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el sólido de color blanco 4-cloro-N-(4-clorofenil)-3-metoxianilina (1,2 g; 35,2 %).

45

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,08-7,10 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapla 2: En un tubo sellado se tomaron 4-cloro-N-(4-clorofenil)-3-metoxianilina (1,5 g; 5,5 mmol) y Pd(OAc)₂ en ACOH (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener **int 12 e int 13** como un sólido de color amarillo.

Int 12: (0,2 g; 13,5 %)

CL/EM: (método B) 266 (M+H), tR: 3,62 min.

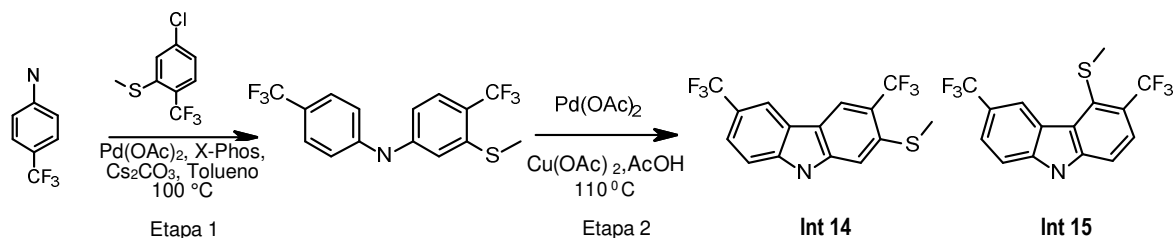
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,31-7,33 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Int 13: (0,05 g; 3,5 %)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 8,32-8,33 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,13 (s, 3H).

Ejemplo 12:

Síntesis de 2-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (compuesto intermedio 14, int 14) y 4-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol (compuesto intermedio 15, int 15):



Etapla 1: En un tubo sellado se mezclaron 4-cloro 2-metiltio-1-trifluorometilbenceno (2,0 g; 8,8 mmol), 4-(trifluorometil)anilina (1,56 g; 9,7 mmol), X-Phos (0,30 g; 0,44 mmol) y Cs₂CO₃ (4,3 g; 13,2 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla resultante se purgó con argón, se añadió Pd(OAc)₂ (0,395 g; 1,76 mmol) y se agitó a 110 °C durante 12 h. Tras complementarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-5 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,9 g de 3-(metiltio)-4-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)anilina como un sólido de color amarillo (rendimiento: 29 %).

CL/EM: (método B) 350 (M+H), tR: 3,91 min,

Etapla 2: A 3-(metiltio)-4-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)anilina (0,9 g; 2,56 mmol) se añadió ácido acético (10 ml), Pd(OAc)₂ (0,575 g; 2,56 mmol) y Cu(OAc)₂ (1,02 g; 5,12 mmol) y se calentó hasta 120 °C durante 18 h en tubo sellado. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución de amoníaco, agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener la elución 1 como 4-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol **int 15** (0,20 g; 22,3 %) y 2-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol **int 14** (0,13 g; 14,5 %) como elución 2.

Int 15

CL/EM: (método B) 348 (M+H), tR: 3,90 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,26 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

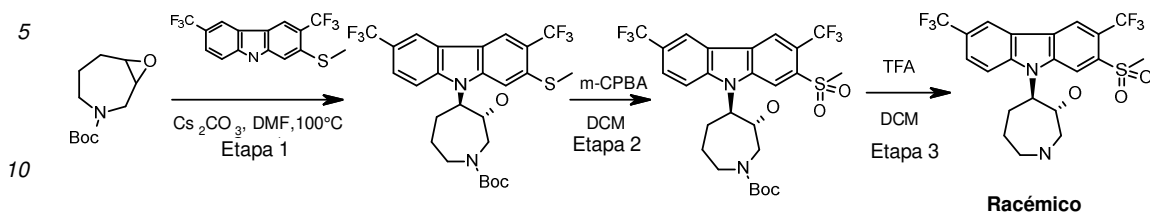
Int 14

CL/EM: (método B) 348 (M+H), tR: 3,74 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31-8,39 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 13

Síntesis de: (3R,4R)-4-[2-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-[2-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol (compuesto 7)



Etapa 1: A una solución en agitación de 2-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol *int 14* (0,1 g; 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,139 g; 0,429 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió *int 1* (0,057 g; 0,27 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 100 °C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (0,030 g; 19,1 %).

CL/EM: (método B) 563 (M+H), tR: 3,93 min,

Etapa 2: Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,018 g; 0,109 mmol) a una solución de compuesto intermedio protegido con boc (0,030 g; 0,054 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se lavó con solución saturada de Na_2CO_3 , agua y solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 46 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,30 g como un sólido de color blanco (rendimiento: 53 %).

CL/EM: (método B) 615 (M+H), tR: 3,69 min,

Etapa 3: La desprotección se realizó en HCl-dioxano. A continuación se purificó el producto sin procesar mediante cromatografía preparativa en fase inversa para obtener el **compuesto 7** (0,010 g; 40,3 %).

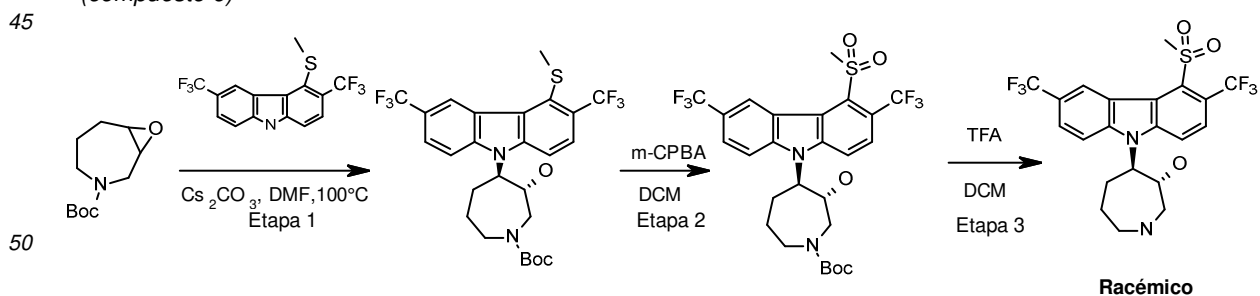
CL/EM: (método B) 481 (M+H), tR: 2,45 min,

HPLC: (método A), tR: 11,67 min,

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,13-9,22 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H).

40 Ejemplo 14

Síntesis de (3R,4R)-4-[4-metilsulfonil-3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-(4-(metilsulfonil)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (compuesto 6)



Etapa 1: A una solución en agitación de 2-(metiltio)-3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol *int 15* (0,1 g; 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,139 g; 0,429 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió *int 1* (0,057 g; 0,28 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 100 °C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (0,030 g; 19,1 %).

CL/EM: (método B) 563 (M+H), tR: 3,93 min,

Etap 2: Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,018 g; 0,109 mmol) a una solución de compuesto intermedio protegido con boc (0,030 g; 0,054 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se lavó con solución saturada de Na₂CO₃, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 46 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,30 g como un sólido de color blanco (rendimiento: 53 %).

CL/EM: (método B) 615 (M+H), tR: 3,69 min,

Etap 3: La desprotección se realizó en HCl-dioxano. A continuación se purificó el producto sin procesar mediante cromatografía preparativa en fase inversa para obtener el **compuesto 6**.

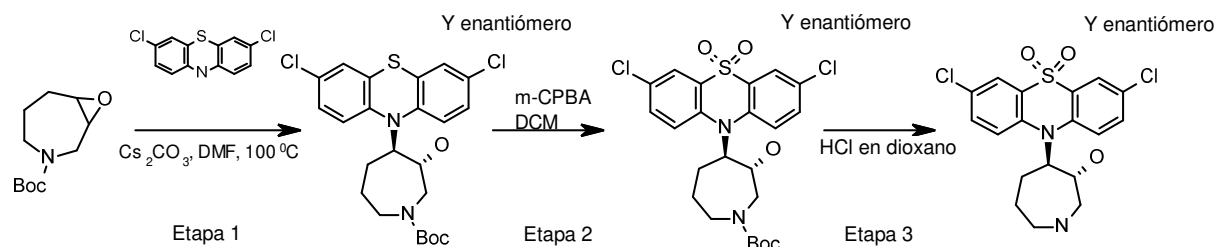
CL/EM: (método B) 481 (M+H), tR: 2,45 min,

HPLC: (método A), tR: 11,67 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,13-9,22 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H).

Ejemplo 15

Síntesis de 5,5-dióxido de 3,7-dicloro-10-((3R,4R)-3-hidroxiasepan-4-il)-10H-fenotiazina, 5,5-dióxido de 3,7-dicloro-10-((3S,4S)-3-hidroxiasepan-4-il)-10H-fenotiazina (compuesto 1)



Etap 1: A una solución de 3,7-dicloro-10H-fenotiazina **int 4** (1,0 g; 3,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) se añadió carbonato de cesio (2,4 g; 7,4 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (1,18 g; 5,5 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 5 días. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros purificados mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) fueron como elución 1 (no polar) el regioisómero 1 y como elución 2 el regioisómero 2 (solo se observaron trazas).

Rendimiento: (elución 1) (**regioisómero 1**) 0,15 g; 8,8 %

HPLC: (método F), tR: 7,08 min,

Etap 2: Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,134 g; 0,7 mmol) a una solución de 4-(3,7-dicloro-10H-fenotiazin-10-il)-3-hidroxiasepan-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g; 0,3 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se basificó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando 25-30 % de acetato de etilo/hexano para obtener 0,057 g del producto como un sólido incoloro.

Compuesto 1 (racémico): 0,057 g; 38 %.

HPLC: (método B), tR: 11,37 min,

Etap 3: Se siguió el mismo protocolo para todos los compuestos cuya síntesis implicaba la desprotección del grupo boc.

Compuesto 1 (racémico): 0,035 g; 77,7 %

CL/EM: (método B) 415 (M+H), tR: 2,35 min,

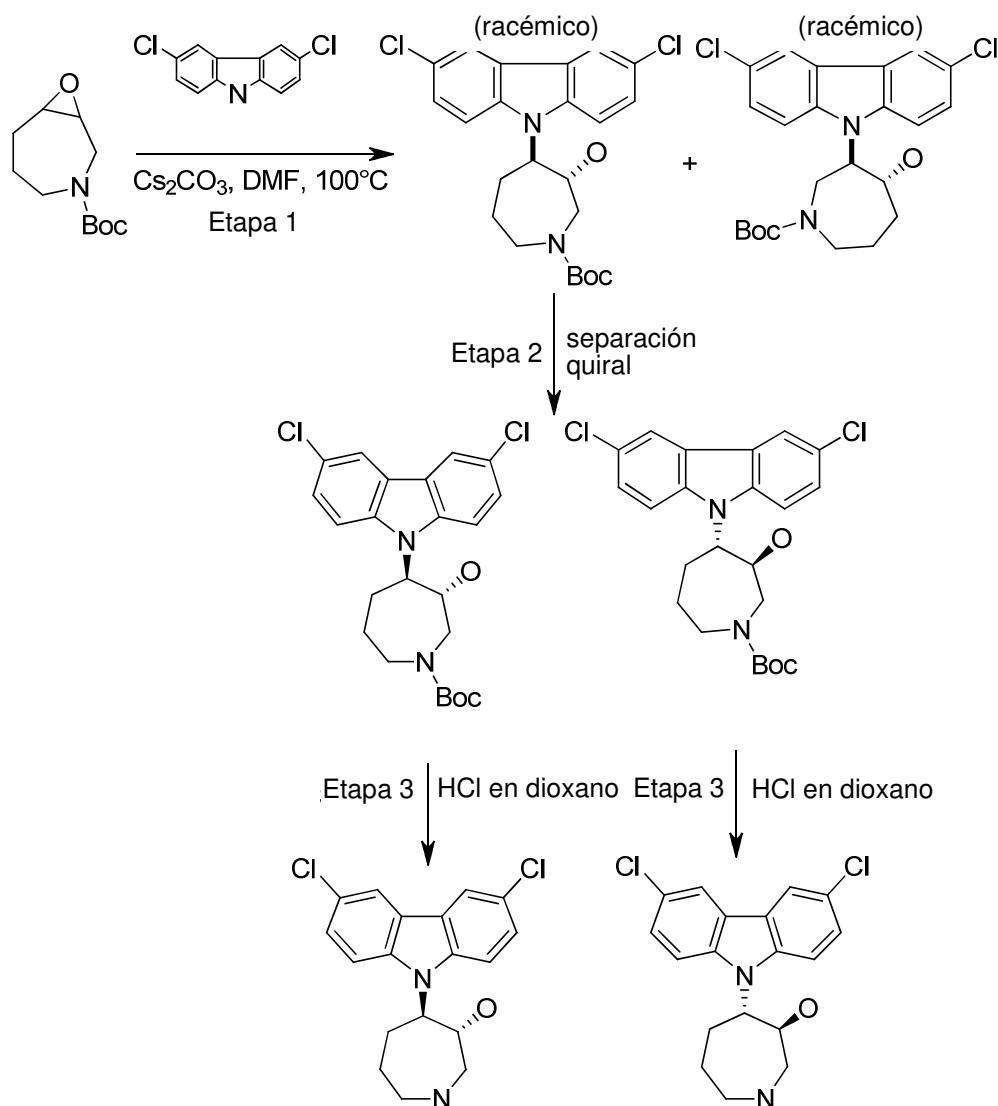
HPLC: (método A), tR: 11,03 min,

RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,96 (d, *J* = 1,60 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H), 5,84 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,45 (t, *J* = 9,80 Hz, 1H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 3H), 3,03-3,05 (m, 1H), 2,02-2,06 (m, 3H).

Ejemplo 16

Síntesis de (3R,4R)-4-(3,6-diclorocarbazol-9-il)azepan-3-ol, (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol (compuesto 2)

5



Etapa 1: A una solución en agitación de 3,6-dicloro-9H-carbazol (int 6) (0,8 g; 3,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se añadió carbonato de cesio (2,2 g; 6,7 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,56 g; 2,6 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros purificados mediante cromatografía en columna ultrarrápida fueron (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) el regioisómero 1 (0,25 g; 12,3 %) y como elución 2 el regioisómero 2 (0,15 g; 7,4 %).

CL/EM: (método A) 350,0 (M+H), tR: 3,7 min,
HPLC: (método C), tR: 16,8 min,

Etapa 2:

El regioisómero 1 se sometió a purificación preparativa quiral usando el método H y se obtuvieron 0,09 g de isómero 1 y 0,075 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales usando HCl en dioxano, se obtuvieron el isómero 1 y el isómero 2.

Isómero 1:

HPLC: (método B), tR: 16,8 min; 99,1 % (máx.)
HPLC QUIRAL: (método J), tR: 9,58 min,

Isómero 2:

HPLC: (método B), tR: 16,8 min; 97,2 % (máx.)

HPLC QUIRAL: (método J), tR: 14,65 min

Isómero 1: (0,06 g; 86 %)

5 **CL/EM:** (método B) 350 (M+H), tR: 2,7 min,

HPLC: (método B), tR: 12,1 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 2H), 8,33 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,46 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,24-3,48 (m, 3H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,04-2,21 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 1H).

10 **Isómero 2:** (0,05 g; 86,2 %)

CL/EM: (método B) 350 (M+H), tR: 2,7 min,

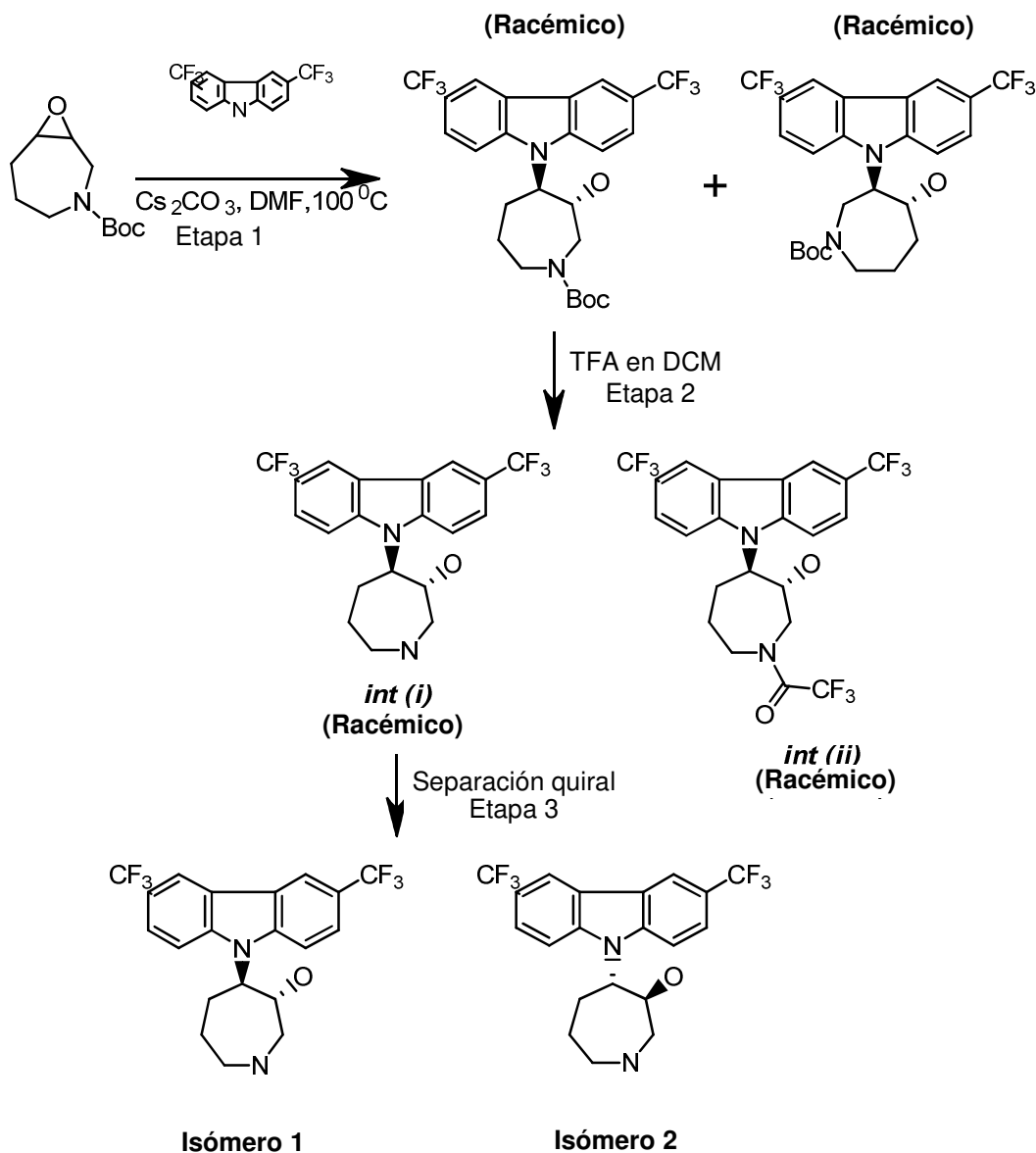
HPLC: (método B), tR: 12,1 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 2H), 8,33 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,47 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,57-4,59 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 1H).

15

Ejemplo 17

20 *Síntesis de (3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)carbazol-9-il]azepan-3-ol, (compuesto 3)*



Etap 1: A una solución en agitación de 3,6-ditrifluorometil-9H-carbazol **int 8** (2,0 g; 6,5 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) se añadió carbonato de cesio (3,17 g; 9,75 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (1,8 g; 8,5 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (1,2 g; 35,2 %).

CL/EM: (método B) 517,0 (M+H), tR: 4,06 min,

Etap 2: A una solución en agitación del compuesto intermedio protegido con Boc (1,2 g; 2,4 mmol) en diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (0,545 ml; 7,3 mmol) después de enfriar hasta 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 %, agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica concentrada y purificada mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 era **int (ii)** (0,3 g; 25,2 %) y como elución 2 era **int (i)** (0,62 g; 64,1 %).

Int (i):

CL/EM: (método B) 417 (M+H), tR: 2,62 min,

HPLC: (método B), tR: 12,70 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,05 (s, 2H), 8,86-8,90 (m, 2H), 7,81-8,09 (m, 4H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 9,40 Hz, 1H), 4,58-4,59 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,07-2,33 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H).

Int (ii):

UPLC: (método A) 513 (M+H), tR: 1,93 min,

HPLC: (método B), tR: 15,62 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,86-8,88 (m, 2H), 7,75-8,08 (m, 4H), 5,34-5,35 (m, 1H), 4,76-4,80 (m, 1H), 4,32-4,34 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 1,05 (s, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H).

Isómero 1 e isómero 2:

El regioisómero 1 **int (i)** se sometió a purificación preparativa quiral usando el método K y se obtuvieron 0,070 g de isómero 1 y 0,070 g de isómero 2.

(Isómero 1): (0,070 g; 70 %)

CL/EM: (método B) 317,0 (M+H), tR: 2,62 min

HPLC: (método B), tR: 12,95 min,

HPLC QUIRAL: (método M), tR: 4,93 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,83-8,86 (m, 2H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 4,72-4,78 (m, 2H), 4,21-4,22 (m, 1H), 3,03-3,04 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 3H).

Isómero 2: (0,070 g; 70 %)

CL/EM: (método B) 317,0 (M+H), tR: 2,63 min,

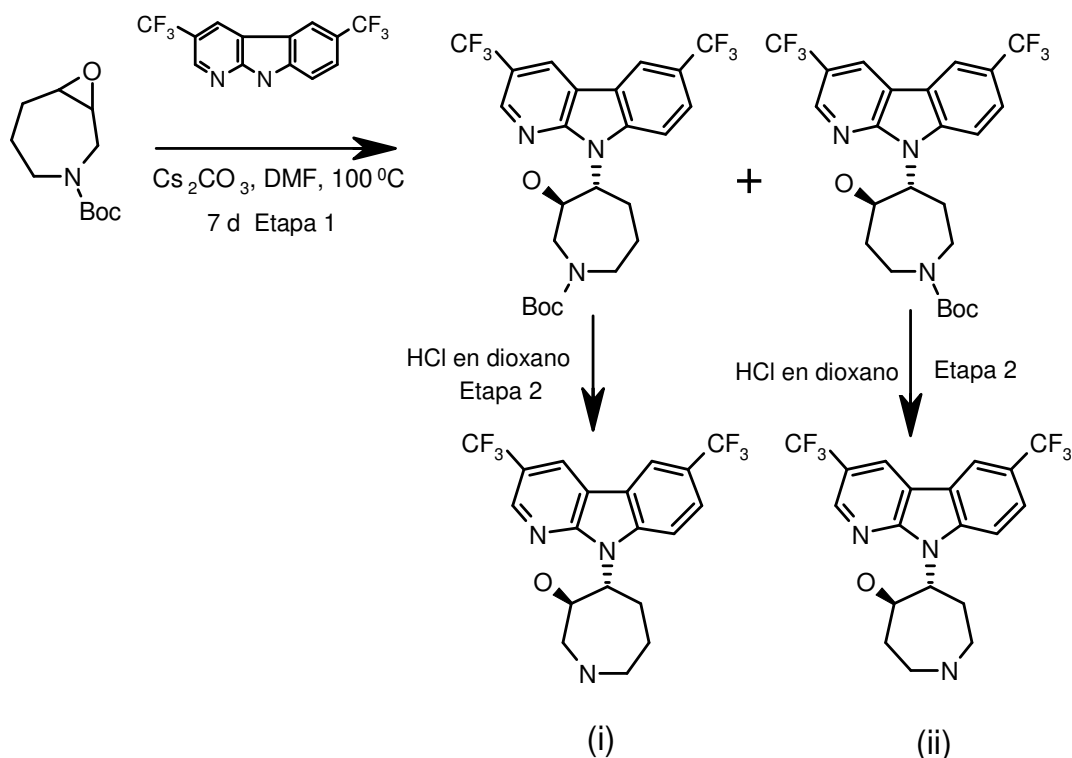
HPLC: (método B), tR: 12,69 min,

HPLC QUIRAL: (método M), tR: 8,87 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (s, 2H), 8,86-8,90 (m, 2H), 8,09 (s, 2H), 7,80-7,93 (m, 3H), 5,53 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 4,85-4,88 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,93-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 18

Síntesis de (3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[2,3-b]indol-9-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[2,3-b]indol-9-il]azepan-3-ol, (compuesto 14)



Etapa 1: A una solución de *3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol* **int 3** (0,3 g; 0,98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (0,481 g; 1,479 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,273 g; 1,28 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100°C durante 7 días. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros se separaron a partir del producto sin procesar mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener 0,2 g de la mezcla de ambos regioisómeros, que a continuación se separaron mediante HPLC preparativa en fase inversa para aislar 0,14 g de regioisómero 1 y 0,04 g de regioisómero 2.

Rendimiento: (elución 1) (**regioisómero 1**) 0,140 g; 27,4 %

HPLC: (método G), tR: 6,84 min,

Rendimiento: (elución 2) (**regioisómero 2**) 0,040 g; 7,8 %

HPLC: (método G), tR: 9,35 min,

Etapa 2: Se siguió el mismo protocolo para todos los compuestos cuya síntesis implicaba la desprotección del grupo boc.

Compuesto 14 (i) (racémico): 0,030 g,

CL/EM: (método B) 418 (M+H), tR: 2,54 min,

HPLC: (método B), tR: 12,62 min,

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,28 (s, 3H), 8,89-8,92 (m, 2H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 5,18-5,21 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 3H).

Compuesto 14 (ii) (racémico): 0,031 g; 95,09 %

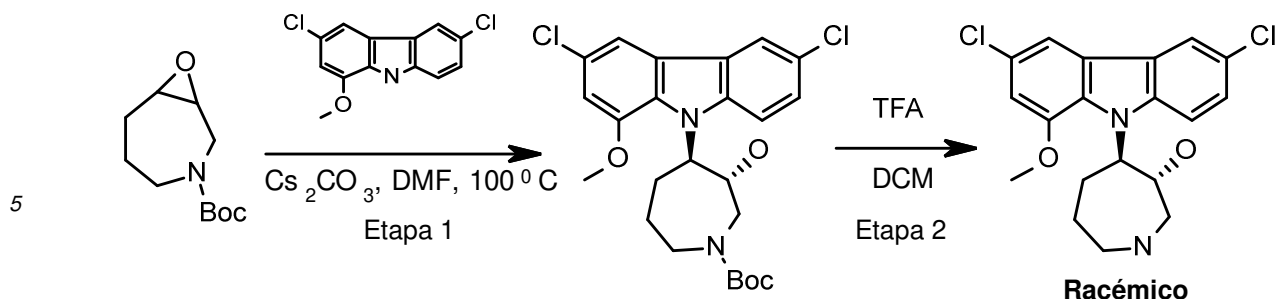
CL/EM: (método B) 336 (M+H), tR: 2,44 min,

HPLC: (método B), tR: 11,72 min,

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,40 (sa, 1H), 9,32 (d, $J = 1,92$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 6,52$ Hz, 2H), 8,05-8,07 (m, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 4,92$ Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,03-4,09 (m, 2H), 3,49-3,65 (m, 3H), 2,30-2,33 (m, 2H), 1,91 (s, 2H).

Ejemplo 19

Síntesis de (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (compuesto 8)



10

Etapa 1: A una solución en agitación de 3,6-dicloro-1-metoxi-9H-carbazol **int 11** (0,5 g; 1,87 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se añadió carbonato de cesio (0,917 g; 2,81 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,48 g; 2,25 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (0,06 g; 6,6 %).

15

CL/EM: (método B) 379 (M+H), tR: 4,17 min,

Compuesto 8: (0,030 g; 63,2 %)

20

CL/EM: (método B) 381 (M+H), tR: 2,52 min,

HPLC: (método A), tR: 12,31 min,

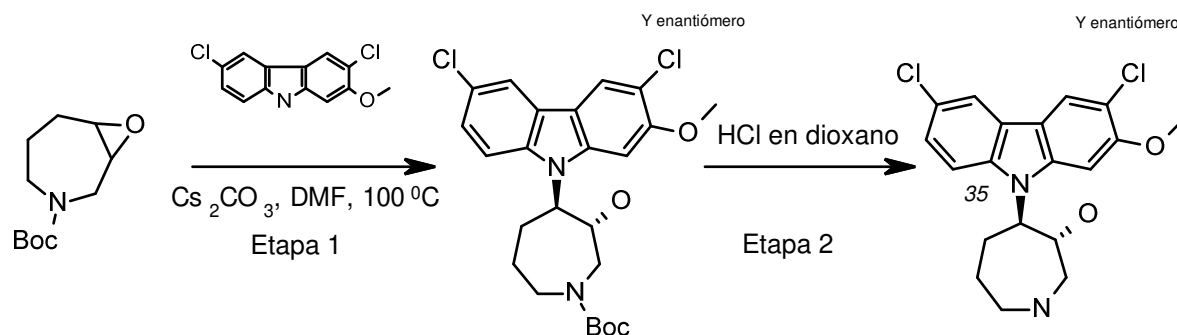
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70-9,09 (m, 2H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,26 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 4,54-4,77 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 1,73-2,08 (m, 4H).

25

Ejemplo 20

Síntesis de (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-2-metoxi-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-2-metoxi-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (compuesto 9)

30



40

Etapa 1: A una solución de 3,6-dicloro-2-metoxi-9H-carbazol **int 12** (0,2 g; 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,488 g; 1,5 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió 8-oxa-5-azabicyclo[5.1.0]octano-5-carboxilato de terc-butilo (0,102 g; 0,4 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 80 °C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros purificados mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) fueron como elución 1 (no polar) el regioisómero 1 y como elución 2 el regioisómero 2 (solo se observaron trazas).

45

50

Rendimiento: (elución 1) (**regioisómero 1**) 0,07 g; 19,4 %

CL/EM: (método B) 423 (M+H), tR: 3,56 min,

Etapa 2: Se siguió el mismo protocolo para todos los compuestos cuya síntesis implicaba la desprotección del grupo boc.

55

Compuesto 9 (racémico): 0,05 g; 90,9 %

CL/EM: (método B) 379 (M+H), tR: 2,5 min,

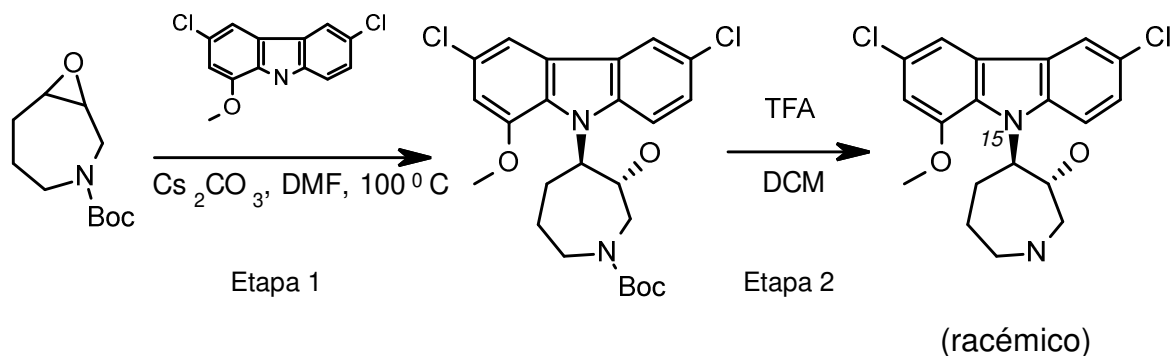
HPLC: (método B), tR: 12,27 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 8,34-8,36 (m, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 5,48 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,56-4,80 (m, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 3H), 1,84-1,88 (m, 1H).

5 Ejemplo 21

Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9*H*-carbazol-9-il)azepan-3-ol,
(3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-1-metoxi-9*H*-carbazol-9-il)azepan-3-ol, (compuesto 8)

10



20

25 **Etapa 1:** A una solución en agitación de 3,6-dicloro-1-metoxi-9*H*-carbazol **int 11** (0,5 g; 1,87 mmol) en *N,N*-
dimetilformamida seca (5 ml) se añadió carbonato de cesio (0,917 g; 2,81 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la
mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,48 g; 2,25 mmol) a la mezcla
30 de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse, la masa de reacción se diluyó
con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄
anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante cromatografía en columna
ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (0,06 g; 6,6 %).

CL/EM: (método B) 379 (M+H), tR: 4,17 min

Compuesto 8: (0,030 g)

CL/EM: (método B) 381 (M+H), tR: 2,52 min,

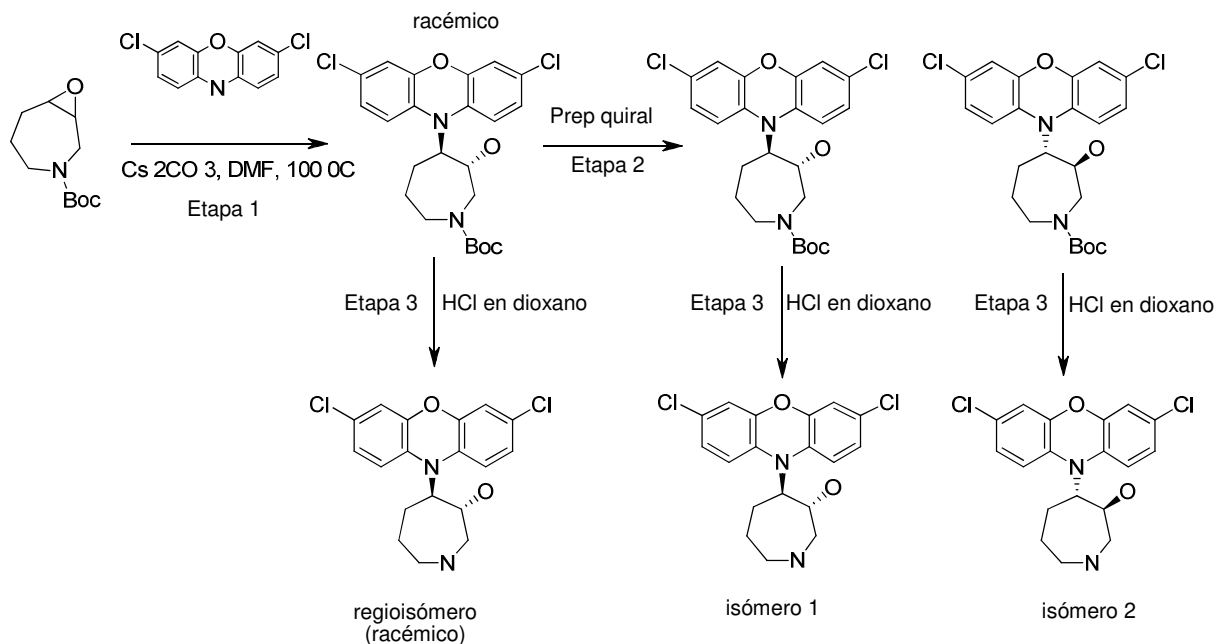
35

HPLC: (método A), tR: 12,31 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70-9,09 (m, 2H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m,
1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 4,54-4,77 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,37-3,50 (m,
2H), 3,07-3,26 (m, 2H), 1,73-2,08 (m, 4H).

40 Ejemplo 22

Síntesis de (3*R*,4*R*)-4-(3,7-dicloro-10*H*-fenoxazin-10-il)azepan-3-ol,
(3*S*,4*S*)-4-(3,7-dicloro-10*H*-fenoxazin-10-il)azepan-3-ol (compuesto 10)



Etapa 1: A una solución de *3,7-dicloro-10H-fenoxazina int 9* (0,55 g; 2,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (1,41 g; 4,3 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió *int 1* (0,371 g; 1,74 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 80 °C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros purificados mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) fueron como elución 1 (no polar) el regioisómero 1 y como elución 2 el regioisómero 2.

El regioisómero 1 (racémico) se desprotegió usando el protocolo convencional y se obtuvo como sal de HCl (0,017 g; 89,4 %).

CL/EM: (método B) 366 (M+H), tR: 2,47 min,

HPLC: (método A), tR: 11,37 min,

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 6,89 (s, 2H), 6,80-6,82 (m, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,97-3,99 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 12,60 Hz, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H).

Rendimiento: (elución 1) (**regioisómero 1**) 0,17 g; 17 %.

HPLC: (método C), tR: 7,35 min,

Isómeros 1, 2:

El regioisómero 1 (0,17 g) se sometió a purificación mediante SFC usando el método K y se obtuvieron 0,035 g de isómero 1 y 0,030 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales, se obtuvieron el **isómero 1** y el **isómero 2**.

Isómero 1: 0,025 g; 92,5 %

CL/EM: (método B) 366 (M+H), tR: 2,49 min,

HPLC: (método B), tR: 12,13 min,

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,82-6,83 (m, 2H), 6,75-6,81 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,43-4,44 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,23-3,25 (m, 2H), 2,99-2,04 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 3H).

Isómero 2: 0,020 g; 86,9 %

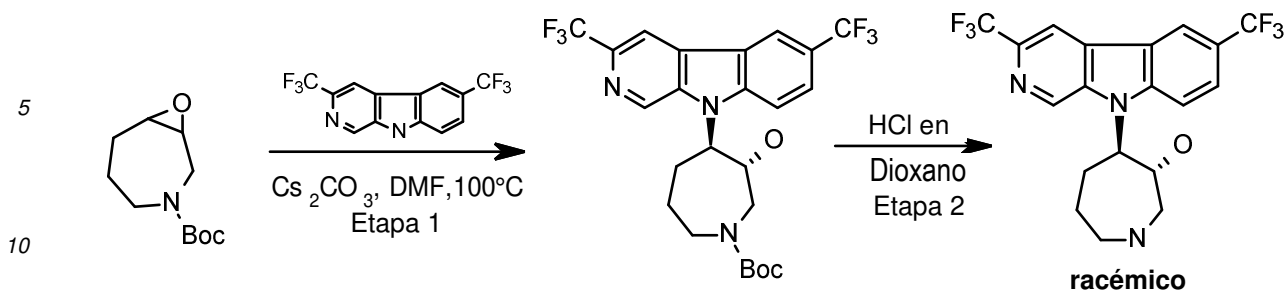
CL/EM: (método B) 366 (M+H), tR: 2,48 min,

HPLC: (método B), tR: 12,12 min,

RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,16 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 5,85 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 9,40 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 1H), 2,30-0,00 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 3H).

Ejemplo 23

Síntesis de (3R,4R)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[3,4-b]indol-9-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-[3,6-bis(trifluorometil)pirido[3,4-b]indol-9-il]azepan-3-ol, (compuesto 15)



15 **Etapa 1:** A una solución en agitación de 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[3,4-b]indol (int 10) (0,20 g; 0,66 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (0,321 g; 0,99 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,141 g; 0,66 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 100 °C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y el regioisómero purificado mediante

20 cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) era el regioisómero 1 (0,02 g; 6 %).

CL/EM: (método B) 404 (M+H), tR: 2,36 min,

Compuesto 15: (0,015 g; 93,6 %)

CL/EM: (método B) 481 (M+H), tR: 2,45 min,

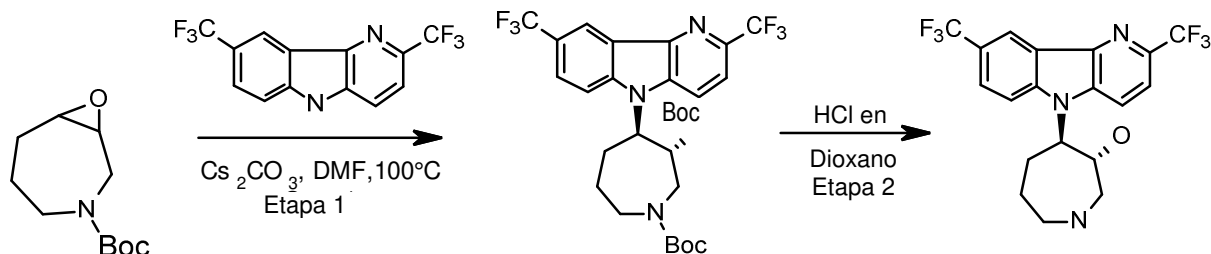
25 **HPLC:** (método D), tR: 9,93 min; 88,55 % (máx.)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,46 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 7,91-8,06 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,57 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 1H).

30 Ejemplo 24

Síntesis de (3R,4R)-4-[2,8-bis(trifluorometil)pirido[3,2-b]indol-5-il]azepan-3-ol, (3S,4S)-4-[2,8-bis(trifluorometil)pirido[3,2-b]indol-5-il]azepan-3-ol, (compuesto 16)

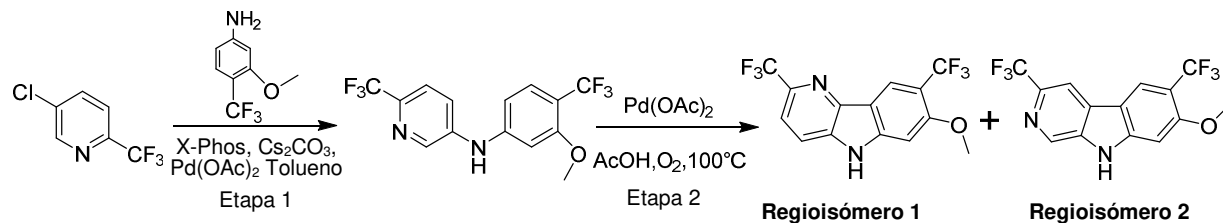
35



Ejemplo 25

Síntesis de 7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol (int 16)

45



Etapa 1:

En un tubo sellado se mezclaron 3-metoxi-4-trifluorometilaniлина (5,0 g; 26 mmol), 5-cloro-2-trifluorometilpiridina (4,7 g; 26 mmol) y Cs_2CO_3 (10,97 g; 33,8 mmol) en tolueno (100 ml) y la mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió $Pd(OAc)_2$ (0,88 g; 3,9 mmol) y X-phos (0,62 g; 1,3 mmol) y se calentó a 100 °C durante

12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el producto deseado *N*-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil-6-

5 (trifluorometil)piridin-3-amina (6,2 g; 71,2 %).

CL/EM: 335 (M+H), tR: 3,5 min; 99,75 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo negativo

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapla 2: Se tomaron *N*-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (6,2 g; 18,4 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,1 g; 18,4 mmol) en ácido acético (70 ml) y se calentó a 100 °C durante 12 h bajo un globo de oxígeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el regioisómero 1 como 7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-*b*]indol (0,46 g; 7,5 %) y el regioisómero 2 como 7-metoxi-3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirido[3,4-*b*]indol (0,25 g; 4 %).

Regioisómero 1 (int 16):

CL/EM: 335 (M+H), tR: 3,39 min; 99,61 % (máx.), modo positivo

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

25 *Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo*

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Regioisómero 2 (int 17):

CL/EM: 335,0 (M+H), tR. 3,35 min; 99,09 % (máx.)

30 *Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.*

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,29 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo 26

35

Síntesis de *N*-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (int 18, int 19)

Etapla 1:

40

En un tubo sellado se mezclaron 4-cloro-2-anisidina (3,0 g; 19,0 mmol), 5-cloro-2-trifluorometilpiridina (3,8 g; 20,9 mmol) y Cs₂CO₃ (8,02 g; 24,7 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió Pd(OAc)₂ (0,64 g; 2,8 mmol) y X-phos (0,45 g; 0,95 mmol) y se calentó a 140 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el producto deseado *N*-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,5 g; 61,4 %).

45

CL/EM: 303,0 (M+H), tR: 3,45 min; 96,03 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

50

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,58 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 2,17, 9,80 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Etapla 2: Se tomaron *N*-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (3,5 g; 11,5 mmol) y Pd(OAc)₂ (2,6 g; 11,5 mmol) en ácido acético (40 ml) y se calentó a 100 °C durante 12 h bajo un globo de oxígeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener el regioisómero 1 como 8-cloro-6-metoxi-2-trifluorometil-5H-pirido[3,2-*b*]indol (0,8 g; 23 %) y el regioisómero 2 como 6-cloro-8-metoxi-3-trifluorometil-9H-pirido[3,4-*b*]indol (0,7 g; 20 %).

55

60

Regioisómero 1 (int 18)

CL/EM: 301,0 (M+H), tR: 3,43 min, 98,0 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Regioisómero 2 (int 19):

CL/EM: 301,0 (M+H), tR: 3,45 min; 92,5 % (máx.), modo positivo

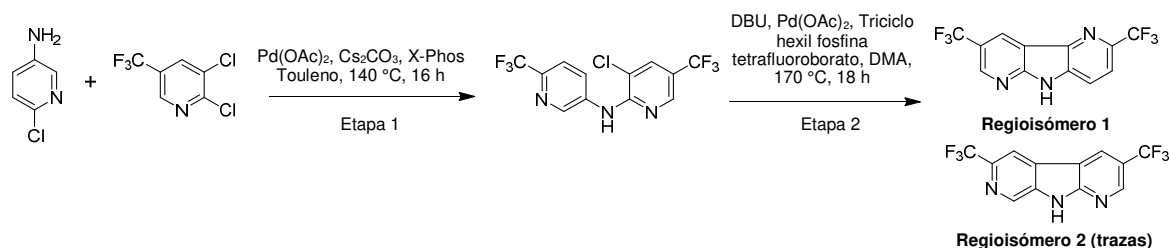
5 **Método A:** HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,45 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

10 **Ejemplo 27:**

Síntesis de 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina (int B, int 20, int 21)



15

Etapa 1: En un tubo sellado se mezclaron 2-cloropiridin-3-amina (4,0 g; 24,0 mmol), 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (7,99 g; 37 mmol) y Cs₂CO₃ (11,98 g; 37 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió Pd(OAc)₂ (0,55 g; 2,4 mmol) y X-Phos (0,58 g; 1,2 mmol) y se calentó a 140 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 60-120 mesh) para obtener el sólido de color amarillo 3-cloro-5-(trifluorometil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-amino (1,2 g; 15,03 %).

20

CL/EM: 340 (M-H), tR: 3,64 min; 99,16 % (máx.)

25 **Método A:** HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo: 1,2 ml/min.

Columna: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm) MODO dual.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,46 Hz, 8,33 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H).

30

Etapa 2: En un tubo sellado se añadió 3-cloro-5-(trifluorometil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-amina (1,4 g; 4,1 mmol) a DBU (1,24 g; 8,2 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,15 g; 0,4 mmol), Pd(OAc)₂ (0,046 g; 0,02 mmol), resuspendido en DMA (15 ml). La mezcla de reacción se purgó durante 15 minutos y se agitó a 170 °C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 3,6-bis(trifluorometil)-9H-pirrolo[2,3-b:5,4-c']dipiridina int B (0,33 g; 26,4 %).

35

CL/EM: 306 (M+H), tR: 3,14 min; 99,61 % (máx.)

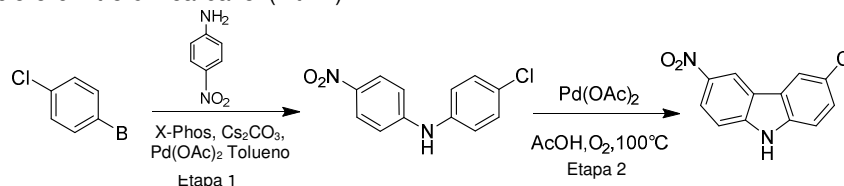
Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

40 **Columna:** ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (s, 1H), 9,39 (d, *J* = 1,64, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H).

45 **Ejemplo 28**

Síntesis de 3-cloro-6-nitro-9H-carbazol (int 22):



Etapa 1:

En un tubo sellado se mezclaron 4-nitroanilina (1,0 g; 7,23 mmol), 4-bromo-clorobenceno (1,66 g; 8,68 mmol) y Cs₂CO₃ (3,05 g; 9,39 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió Pd(OAc)₂ (0,24 g; 0,1 mmol) y X-phos (0,17 g; 0,03 mmol) y se calentó a 100 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el producto deseado 4-cloro-*N*-4-nitrofenilililina (1,2 g; 66,6 %).

CL/EM: 247 (M-H), tR: 3,41 min; 98,3 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; *B:* ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo negativo

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,20 Hz, 2H), 7,41 (dd, *J* = 2,00, 6,80 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,20 Hz, 2H).

Etapa 2: Se tomaron 4-cloro-*N*-4-nitrofenilililina (1,22 g; 4,9 mmol) y Pd(OAc)₂ (1,1 g; 4,9 mmol) en ácido acético (12 ml) y se calentó a 100 °C durante 12 h bajo un globo de oxígeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo 3-cloro-6-nitro-9*H*-carbazol (0,39 g; 35,5 %).

CL/EM: 245 (M+H), tR: 3,31 min; 99,62 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; *B:* ACN; flujo = 1,5 ml/min.

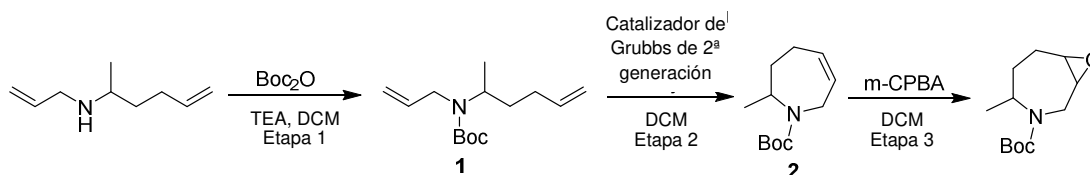
Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo negativo

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,21 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,12, 9,02 Hz, 1H), 7,45-7,67 (m, 3H).

Ejemplo 29

Síntesis de (3*R*,4*R*)-4-(8-cloro-2-(trifluorometil)-5*H*-pirimido[5,4-*b*]indol-5-il)-7-metil-azepan-3-ol (compuesto 28):

Síntesis de 4-metil 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (int 23):



Etapa 1: A la solución enfriada en hielo de clorhidrato de *N*-alilhex-5-en-2-amina (2,0 g; 11,3 mmol) en THF (75 ml) se añadió DMAP (2,08 g; 17,1 mmol) y boc anhídrido (2,95 g; 13,5 mmol) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener **1** (1,7 g; 62,9 %).

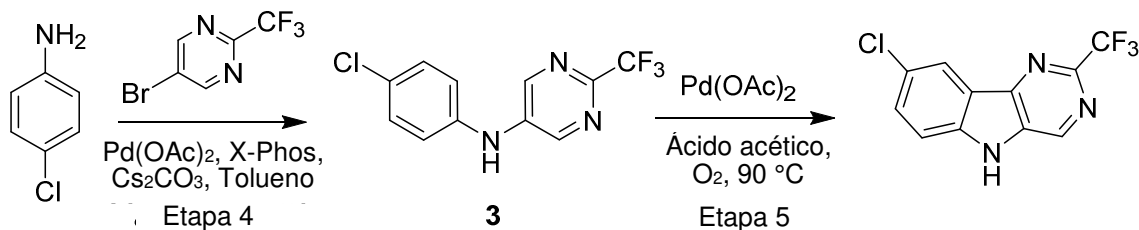
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,74-5,84 (m, 2H), 4,93-5,15 (m, 4H), 4,06 (s, 1H), 3,64-3,67 (m, 2H), 1,93-1,94 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,07 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de **1** (1,7 g; 7,1 mmol) en DCM (170 ml) se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (0,116 g; 0,142 mmol) (antes de añadir el catalizador, la mezcla de reacción debe degasarse usando N₂) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el tolueno y se tomó directamente el residuo para la cromatografía en columna usando acetato de etilo/petróleo para obtener **2** (1,2 g; 80 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,62 (s, 2H), 3,98-4,23 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,50-1,69 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,06 (s, 3H).

Etapa 3: Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,1 g; 8,1 mmol) a una solución enfriada en hielo de **2** (1,2 g; 5,6 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se añadió una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ y la mezcla se basificó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/Hex para obtener 4-metil 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (0,48 g; 37,2 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,93-4,03 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 3,87 Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,00-2,28 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,19-1,42 (m, 2H), 1,06 (s, 3H).



Etapa 4: En un tubo sellado se mezclaron 4-cloroanilina (3,1 g; 24,3 mmol), 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina (5 g; 22 mmol) y Cs_2CO_3 (9,29 g; 28,6 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,74 g; 3,3 mmol) y X-phos (0,524 g; 1,1 mmol) y se calentó a 100 °C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de 230-400 mesh) para obtener el producto deseado N-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina **3** (5,5 g; 91,6 %).

CL/EM: 272,0 (M-H), tR: 3,23 min; 98,09 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo dual

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,39 (d, J = 1,92 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 1,84 Hz, 2H).

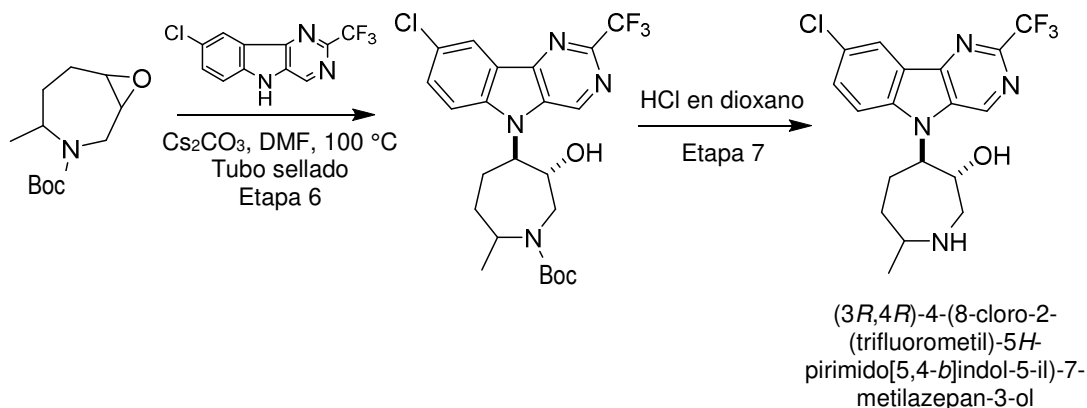
Etapa 5: Se tomaron N-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-amina **3** (5,5 g; 20,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,5 g; 20,1 mmol) en ácido acético (50 ml) y se calentó a 100 °C durante 12 h bajo un globo de oxígeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 8-cloro-2-trifluorometil-5H-pirindo[5,4-b]indol (2,0 g; 37,3 %).

CL/EM: 272 (M+H), tR: 3,14 min, 94,16 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo dual

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,51 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81 (s, 2H).



Etapa 6: A una solución en agitación de 8-cloro-2-trifluorometil-5H-pirindo[5,4-b]indol (0,48 g; 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (0,83 g; 2,6 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió el 4-metil 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (0,48 g; 2,1 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 120 °C durante 7 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto intermedio protegido con boc (0,11 g; 12,5 %).

CL/EM: 499 (M+H), tR: 3,81 min; 97,99 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

HPLC: tR: 14,70 min; 95,94 % (máx.)

Método A: NH₄OAc 10 mM en agua; B: MeOH; flujo: 1,0 ml/min

COLUMNA: Phenomenex Gemini-NX C18 (150 × 4,6 mm-3 μm)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,34-9,39 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H), 7,77-7,97 (m, 2H), 4,71-4,87 (m, 1H), 3,90-4,07 (m, 3H), 1,94-2,17 (m, 5H), 1,43 (s, 9H) 1,13 (s, 3H).

5 **Etapa 7:**

Con la desprotección del compuesto intermedio protegido con boc anterior usando HCl en dioxano se obtuvo (3R,4R)-4-(8-cloro-2-(trifluorometil)-5H-pirimido[5,4-b]indol-5-il)-7-metilazepan-3-ol (compuesto 28) (0,013 g; 86,6 %).

CL/EM: 399 (M+H), tR: 2,22 min; 93,15 % (máx.)

10 **Método A:** HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

HPLC: tR: 10,275 min; 92,09 % (máx.)

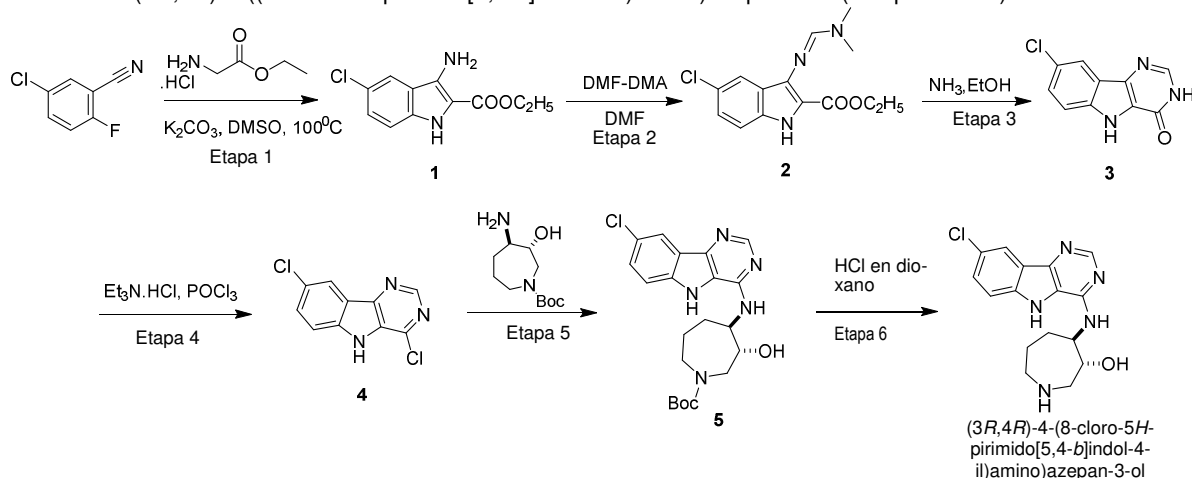
Método A: NH₄OAC 10 mM en agua; B: MeOH; flujo: 1,0 ml/min

COLUMNA: Phenomenex Gemini-NX C18 (150 × 4,6) mm-3 μ

15 **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD): δ 9,38 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 4,57-4,58 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,56-3,69 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 30

20 Síntesis de (3R,4R)-4-((8-cloro-5H-pirimido[5,4-b]indol-4-il)amino)azepan-3-ol (compuesto 25)



Etapa 1: Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (10,0 g; 64,2 mmol), clorhidrato de etilglicinato (7,9 g; 64,2 mmol) y carbonato de potasio (22,17 g; 160 mmol) en DMSO (100 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 2), se lavó con agua (500 ml × 3) y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto sin procesar se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener el producto deseado etil-3-amino-5-cloro-1H-indol-2-carboxilato **1** (5,0 g; 32,6 %).

CL/EM: 239 (M-H), tR: 2,88 min; 81,6 % (máx.)

30 **Método A:** HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo dual

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,27-4,32 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

35 **Etapa 2:** A la solución de etil-3-amino-5-cloro-1H-indol-2-carboxilato **1** (5,0 g; 20,9 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron 10 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal y se agitó a 100 °C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener **2** (2,5 g; 40,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,2 & 8,4 Hz, 1H), 4,19-4,25 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

45 **Etapa 3:** A una solución de **2** (2,5 g; 8,5 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una solución de NH₄OH (20 ml) y se calentó a 70 °C durante toda la noche. Los productos volátiles se eliminaron al vacío, el sólido obtenido se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo y se secó para obtener **3** (1,5 g; 83,3 %).

CL/EM: 218 (M-H), tR: 2,23 min; 92,3 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo negativo

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 9,96 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,75 Hz, 1H).

5 **Etapa 4:** Se colocó **3** (1,5 g; 6,8 mmol) en POCl₃ (15 ml) y se añadió clorhidrato de trietilamina y la mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta TA y el exceso de POCl₃ se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM anhidro (50 ml) y se añadió gota a gota a una solución en agitación rápida de bicarbonato sódico acuosa saturada (50 ml) y DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y, a continuación, se extrajo la fase acuosa con DCM (3 × 0,50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato

sódico acuoso saturado (1 × 50 ml), agua (1 × 50 ml) y salmuera (1 × 50 ml), a continuación se secó sobre

10

MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener **4** (1,0 g; 62,5 %).

CL/EM: 239 (M+H), tR: 2,88 min; 97,8 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

15

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,59 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H).

Etapa 5: A una solución de **4** (0,1 g; 0,42 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml), se añadió DIPEA (0,108 g; 0,8 mmol) y (3*R*,4*R*)-4-amino-3-hidroxi-azepeneas-1-carboxilato de terc-butilo (0,116 g; 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener **5** (0,03 g; 16,6 %).

CL/EM: 432,2 (M+H), tR: 3,31 min; 99,62 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,84 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 4,16-4,18 (m, 1H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,50-3,71 (m, 3H), 3,12-3,22 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 1,91-1,95 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 6: Con la desprotección del compuesto intermedio protegido con boc anterior usando HCl en dioxano se obtuvo (3*R*,4*R*)-4-((8-cloro-5*H*-pirimido[5,4-*b*]indol-4-il)amino)azepan-3-ol (0,016 g; 84,2 %).

CL/EM: 332 (M+H), tR: 1,759 min; 98,53 % (máx.)

Método A: TFA al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

HPLC: tR: 7,93 min; 97,7 % (máx.)

35

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: ACN; flujo: 1,0 ml/min

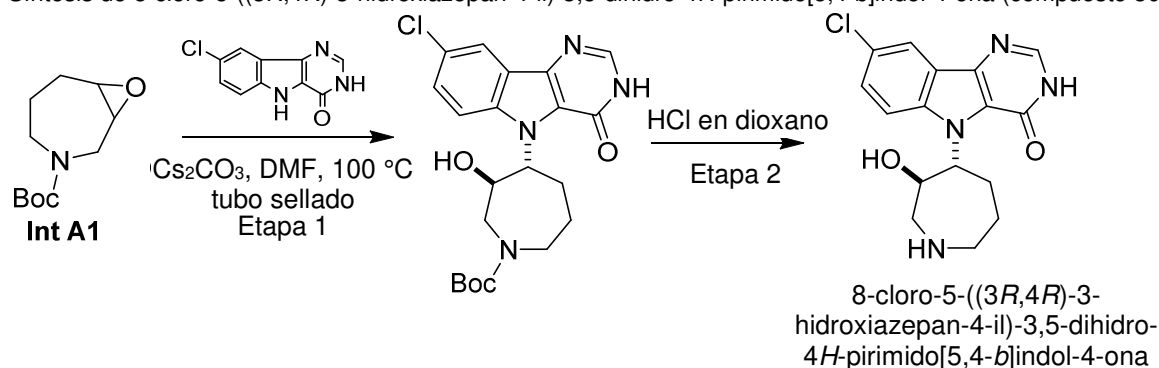
COLUMNA: Welchrom C18 (250 × 4,6 mm-5 μm)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,92 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,04, 8,96 Hz, 1H), 4,33-4,34 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,08-2,11 (m, 2H).

40

Ejemplo 31

Síntesis de 8-cloro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-azepan-4-il)-3,5-dihidro-4*H*-pirimido[5,4-*b*]indol-4-ona (compuesto 30):



45

Etapa 1: A una solución en agitación de 8-cloro-3,5-dihidro-4*H*-pirimido[5,4-*b*]indol-4-ona (0,5 g; 2,2 mmol) en DMF seca (3 ml) se añadió carbonato de cesio (1,1 g; 3,4 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int 1** (0,61 g; 2,8 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa se aisló (0,06 g; 6,1 %).

50

CL/EM: 433 (M+H), tR: 2,94 min; 99,47 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

HPLC: tR: 5,63 min; 92,96 % (máx.)

Método A: TFA al 0,1 % en agua; B: MeOH; flujo: 1,0 ml/min

5 COLUMNA: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,64-3,65 (m, 2H), 3,36-3,37 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

10 Etapa 2:

Con la desprotección del compuesto intermedio protegido con boc anterior usando HCl en dioxano se obtuvo 8-cloro-5-((3R,4R)-3-hidroxi-azepan-4-il)-3,5-dihidro-4H-pirimido[5,4-b]indol-4-ona (0,012 g; 80 %).

CL/EM: 333 (M+H), tR: 1,92 min; 95,39 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

15 Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

HPLC: tR: 6,69 min; 94,68 % (máx.)

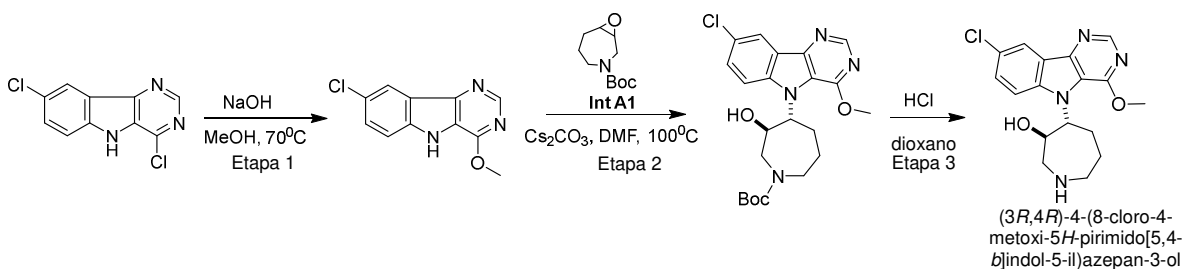
Método A: NH₄OAc 10 mM en agua; B: MeOH; flujo: 1,0 ml/min

COLUMNA: Phenomenex Gemini-NX C18 (150 × 4,6 mm-3 μm).

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62-7,62 (m, 1H), 7,54-7,54 (m, 1H), 4,62-4,63 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,49-3,49 (m, 2H), 3,15-3,32 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H).

Ejemplo 32

25 Síntesis de (3R,4R)-4-(8-cloro-4-metoxi-5H-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol (compuesto 31)



30 **Etapa 1:** A la solución en agitación de 4,8-dicloro-5H-pirimido[5,4-b]indol (0,30 g; 1,24 mmol) en metanol (10,0 ml) se añadió hidróxido sódico (0,074 g; 1,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante toda la noche. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró para obtener 8-cloro-4-metoxi-5H-pirimido[5,4-b]indol (0,28 g; 96,5 %).

CL/EM: 234,0 (M+H), tR: 2,67 min; 98,54 % (máx.)

35 Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,0 & 8,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H).

40 **Etapa 2:** A una solución en agitación de 8-cloro-4-metoxi-5H-pirimido[5,4-b]indol (0,28 g; 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3,0 ml) se añadió carbonato de cesio (0,59 g; 1,80 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int A1** (0,384 g; 1,80 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 0,020 g (3,72 %) del producto deseado.

CL/EM: 447,0 (M+H), tR: 3,26 min; 95,54 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

50

Etapa 3:

Con la desprotección del compuesto intermedio protegido con boc anterior usando HCl en dioxano se obtuvo (3R,4R)-4-(8-cloro-4-metoxi-5H-pirimido[5,4-b]indol-5-il)azepan-3-ol (0,010 g; 66,6 %).

CL/EM: 347,2 (M+H), tR: 2,05 min; 97,72 % (máx.)

55 Método A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; flujo = 1,5 ml/min

Columna: Zorbax XDBC18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

HPLC: tR: 7,36 min; 96,16 % (máx.)

Método: NH₄OAc 10 mM en agua, B: acetonitrilo; flujo: 1,0 ml/min

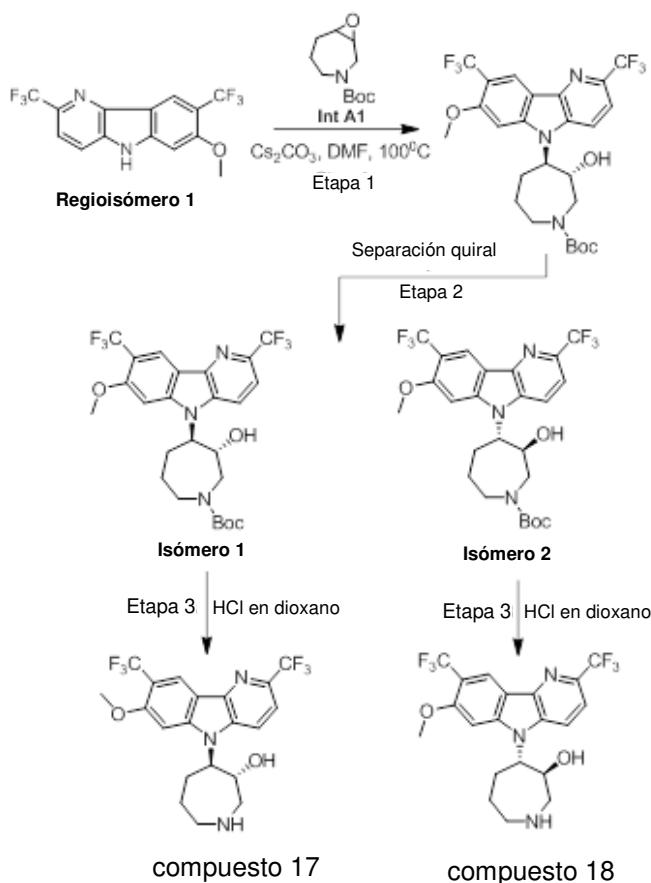
Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 (150 × 4,6 mm, 3 μm)

5 **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 4,56-4,60 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,14-3,31 (m, 1H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 1H).

Ejemplo 33

10

Síntesis de (3R,4R)-4-[7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)pirido[3,2-b]indol-5-il]azepan-3-ol (compuesto 17) y (3S,4S)-4-(7-metoxi-2,8-bis(trifluorometil)-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il)azepan-3-ol (regioisómero 1 = int 16):



15

Etapa 1: A una solución en agitación de regioisómero 1 (int 16) (0,46 g; 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se añadió carbonato de cesio (0,633 g; 1,9 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **int A1** (0,36 g; 1,6 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 100 °C durante 7 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) y se aisló la elución 1 (no polar) (0,15 g; 20 %).

20

CL/EM: 549 (M+H), tR: 3,24 min; 99,9 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

25

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

HPLC quiral: tR: 6,94 min; 49,68 % (máx.); 12,90 min; 49,92 % (máx.)

Método A: HEXANO: IPA (90:10)

Columna: CHIRAL PAK IA (250 × 4,6 mm -5μ)

30

RMN ¹H: (400 MHz, MeOD): δ 9,15 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, J = 10,52 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 12,00 Hz, 1H), 4,87-4,89 (m, 2H), 4,69-4,71 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94-3,99 (m, 2H), 3,47-3,49 (m, 1H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).

Etapla 2:

Este compuesto intermedio protegido con boc se sometió a purificación preparativa quiral usando el método anterior y se obtuvieron 0,05 g de isómero 1 y 0,06 g de isómero 2.

ISÓMERO 1:

- 5 **HPLC QUIRAL:** tR: 7,03 min; 99,22 % (máx.)
Método A: HEXANO: IPA (90:10)
Columna: CHIRAL PAK IA (250 × 4,6 mm -5μ)

ISÓMERO 2:

- 10 **HPLC QUIRAL:** tR: 12,22min; 94 % (máx.)
Método A: HEXANO: IPA (90:10)
Columna: CHIRAL PAK IA (250 × 4,6 mm -5μ)

Etapla 3:

Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales usando HCl en dioxano, se obtuvieron el compuesto 17 y el compuesto 18.

Compuesto 17: (0,027 g; 83,3 %)

CL/EM: 448 (M+H), tR: 2,57 min; 99,54 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

- 20 **HPLC:** tR: 9,6 min; 99,09 % (máx.)

Método A: TFA al 0,1 % en agua, flujo: 0,7 ml/min

Columna: Atlantic dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43-8,50 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,90-4,91 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29-3,48 (m, 4H), 3,16-3,20 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 3H).

- 25 **Compuesto 18:** (0,035 g; 100 %)

CL/EM: 448 (M+H), tR: 2,56 min; 99,07 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

HPLC: tR: 12,02 min; 98,48 % (máx.)

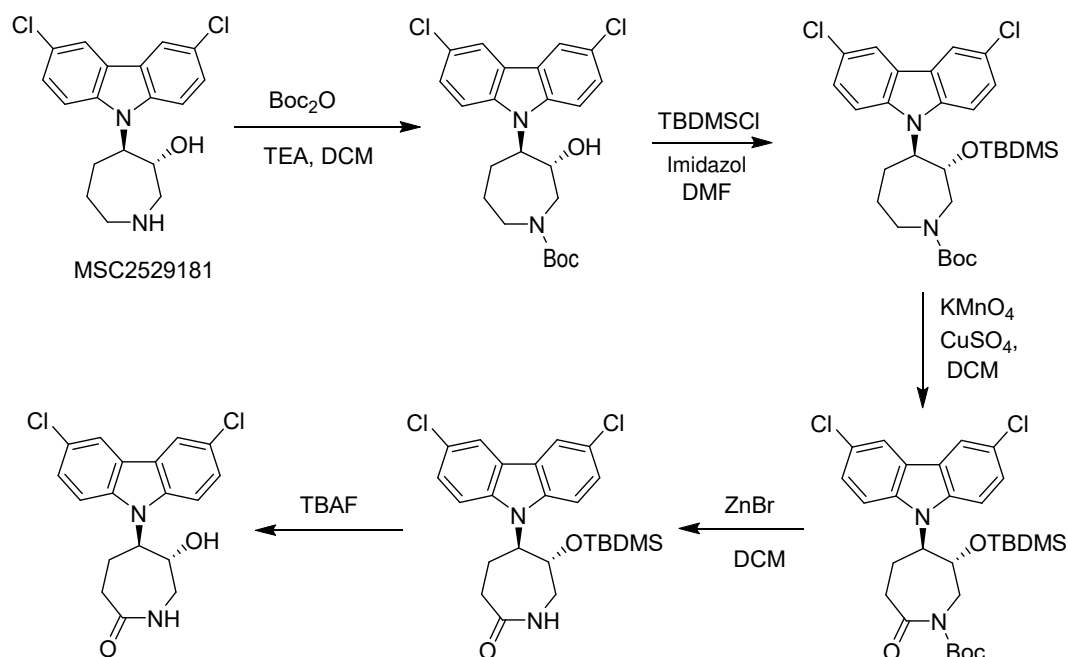
- 30 *Método A: TFA al 0,1 % en agua, flujo: 0,7 ml/min*

Columna: Atlantic dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm)

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,86-4,87 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 3H).

Ejemplo 34

Síntesis de (5R,6R)-5-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-6-hidroxiasepan-2-ona (compuesto 27)



Etapa 1: Se tomó (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-azepan-3-ol (racémico) (1 g; 2,8 mmol) en DCM (10 ml), se añadió trietilamina (0,724 g; 7,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se enfrió dicha mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió boc anhídrido (0,732 g; 3,3 mmol), tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 × 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el producto deseado (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxiázepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g; 91,6 %).

CL/EM: (M+H) 349, tR: 4,07 min; 98,34 % (máx.)

Método A: HCOOH al 0,1 %; B: ACN; flujo = 1,5 ml/min.

Columna: ZORBAX XDB C18 (50 × 4,6 mm-5 μm) Modo positivo

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32-8,38 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 5,07 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 10,00 Hz, 1H), 4,26-4,27 (m, 1H), 3,71-3,85 (m, 2H), 3,05-3,19 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2: Se tomó (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxiázepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g; 2,2 mmol) en DCM (20 ml), se añadió imidazol (0,224 g; 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió TBDMSCl y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 × 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el producto deseado (3R,4R)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-2-oxiazepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g; 20 %).

Etapa 3: Se tomó (3R,4R)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxiázepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,7 g; 1,2 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió polvo premezclado de KMnO₄ (0,707 g; 4,4 mmol) y CuSO₄; la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y se lavó con DCM; el filtrado se concentró al vacío y el producto sin procesar obtenido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener (5R,6R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-oxiazepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,11 g; 15,3 %).

UPLC: (M+H) 477, tR: 1,70 min; 97,68 % (máx.)

(Método): Acquity HSS T3 C18 (2,1 × 50 mm-1,8 μm)

Acq.Method3070FA.olg % B: 0min=30% 1,25-2,0min=95% 2,5min=30% 3,0min=30%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,27-7,53 (m, 5H), 4,34-4,54 (m, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 2,76-2,99 (m, 3H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,71 (s, 9H), 0,45 (s, 9H), (s, 3H), (s, 3H).

Etapa 4: Se tomó (5R,6R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-oxiazepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,11 g; 0,019 mmol) en DCM (3 ml), se añadió bromuro de cinc (0,214 g; 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 × 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el producto deseado, el producto sin procesar obtenido se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para obtener *rac*-(5R,6R)-4-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxiázepeno-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,016 g; 15,3 %). UPLC: (M+H) 477, tR: 1,39 min; 94,84 % (máx.)

(Método): Acquity HSS T3 C18 (2,1 × 50 mm-1,8 μm)

Acq.Method3070FA.olg % B: 0min=30% 1,25-2,0min=95% 2,5min=30% 3,0min=30%

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,08-8,13 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 2,00 Hz, 2H), 4,77-4,88 (m, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,00 (t, J = 12,80 Hz, 1H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,46 (c, J = 6,40 Hz, 1H), 2,13-2,15 (m, 1H), 0,43 (s, 9H), (s, 3H), (s, 3H).

Etapa 5: A una solución en agitación de () (0,0,16 g; 2,6 mmol) en CHCl₃ seco (1 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF (1,2 g; 4 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 × 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y, a continuación, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el compuesto 27 deseado (0,003 g; 5,8 %).

UPLC: 363 (M+H), tR: 1,36 min; 98,06 % (máx.)

(Método): Acquity HSS T3 C18 (2,1 × 50 mm-1,8 μm)

Acq.Method:595FA.olg % B: 0min=5% 2,0min=95% 2,5min=5% 3,0min=5%

Ejemplo 35

Propiedades farmacocinéticas de compuestos seleccionados de la invención

Se analizó la actividad antipalúdica de compuestos seleccionados de la invención usando *P. falciparum* en cultivo, lo que se realizó según los siguientes protocolos:

Cultivo de *P. falciparum*:

5 La cepa NF54 de *P. falciparum* se obtuvo de Research and Reference Reagent Resource Center (MR4) (Manassas, VA). Las dos cepas se mantuvieron *in vitro* mediante una modificación del método de Trager y Jensen. Los cultivos se mantuvieron en eritrocitos humanos A positivos (A+) resuspendidos al 5 % de hematocrito en medio completo, 5 g de albumax II (Gibco-Invitrogen, N.º cat. 11021037), 2,5 mg de gentamicina (Sigma Aldrich), HEPES 25 mM (Invitrogen), 5 mg de hipoxantina (Sigma) y 1 litro de RPMI 1640 (Invitrogen, N.º cat. 11875085). Los cultivos se crecieron en placas Petri de 100 mm (BD Falcon) a un volumen de 15 ml y se mantuvieron en un entorno gaseoso estándar de CO₂ al 4 % y O₂ al 3 % a una temperatura de 37 °C en un incubador triple gas (N. cat. 3131, Thermo Scientific Forma Series II Water Jacketed). El crecimiento y la morfología del parásito se observó diariamente usando frotis finos a un aumento de 100X (aceite de inmersión) después de teñir con Giemsa.

15

Ensayo de crecimiento de *P. falciparum*

Este protocolo o sus variaciones puede usarse para evaluar la eficacia de compuestos seleccionados de la invención para inhibir el crecimiento de *P. falciparum in vitro*.

20 El crecimiento del parásito se detectó mediante el ensayo tradicional de incorporación de [3H]-hipoxantina descrito previamente por Desjardins y colaboradores (Antimicrob. Agents Chemother., 16(6), 710, 1979). Para realizar el ensayo de incorporación de [3H]-hipoxantina, los nuevos fármacos antipalúdicos se diluyeron 1:1 en serie en medio completo sin hipoxantina a un volumen final de 100 µl (el intervalo de concentración final de fármaco antipalúdico, 10 000 nM a 4,8 nM, puede cambiar en casos especiales) en placas de cultivo celular de 96 pocillos estériles. Se añaden por pocillo 100 µl de cultivo de *P. falciparum* (en fase de anillo al 0,3 %p y 1,25 %h-sincronizados), los fármacos antipalúdicos se diluyen mediante su adición, de modo que la concentración final de DMSO en el pocillo no excede del 0,1 %. Todos los cultivos usados en el estudio incluyen albumax II. Las placas de microtitulación se incubaron en cámaras en un entorno gaseoso estándar a 37 °C durante 72 h. Después de 48 h de incubación y antes de la adición de 50 µl (0,5 µCi/pocillo) de 3H-hipoxantina (actividad específica: 20 Ci/mmol, conc.: 1,0 mCi/ml; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO), el crecimiento del cultivo se evaluó realizando frotis que garantizaban que el cultivo había crecido y la placa de ensayo se incubaba durante 24 h más. Transcurrido el período de incubación, las células de las placas se recogieron con un colector de células FilterMate (Perkin Elmer) en placas unifilter-96 GF/B, se lavaron con agua destilada para eliminar el exceso de compuesto radioquímico y las placas se mantuvieron para su secado a 37 °C durante toda la noche o a 60 °C durante 1 h. Se añadieron 50 µl de líquido de centelleo Microscint (Microscint-High Efficiency LSC-Cocktail; Perkin Elmer) en las placas unifilter-96 GF/B y se dejó durante 15-20 min. El recuento de las placas se realizó en un contador de centelleo y luminiscencia en microplacas Top Count NXT (Perkin Elmer). Se calcularon los valores medios de la incorporación de [3H]-hipoxantina en eritrocitos control parasitados y control no parasitados.

35

Los datos resultantes del ensayo se proporcionan en la tabla 1.

40

Tabla 1: Actividad antipalúdica de compuestos seleccionados de la invención sobre *P. falciparum* NF54 expresada como la concentración en nM que inhibe el 50 % (EC₅₀) la incorporación de [3H]-hipoxantina a las 72 h

45

Compuesto	EC50 (nM)
2	36,37
3	2,55
6 (racémico)	45,93
8 (racémico)	32,89
9	18,03
10 (racémico)	21,01
10 (isómero 1)	20,25
14 (i)	16,59
14 (ii)	26,88
17	12,8
18	5,4
19	24,0
20	13,1

ES 2 716 956 T3

21	41,7
22	46,1
23	11,2
24	2,3
27	28,18

Ensayos *in vivo*

5 Eficacia *in vivo* contra *P. falciparum* PF3D/0087/N9 de los compuestos n.º 2 y 3 como se describe en los ejemplos 16 y 17.

10 La actividad *in vivo* en un modelo murino de paludismo por *P. falciparum* se adaptó a partir del protocolo proporcionado por Angulo-Barturen I, Jiménez-Díaz MB, Mulet T, Rullas J, Herreros E, y cols. (2008) PLoS ONE 3(5): e2252. doi:10.1371/journal.pone.0002252.

10 Este estudio mide la eficacia terapéutica de los compuestos n.º 2 y 3 contra *Plasmodium falciparum* que crecen en la sangre periférica de ratones NODscidIL2R γ null injertados con eritrocitos humanos. La eficacia antipalúdica de los compuestos n.º 2 y 3 se evaluó usando un «test de 4 días».

15 Los parámetros de eficacia estimados en el estudio son a) la dosis de los compuestos n.º 2 y 3 en mg•kg⁻¹ que reduce la parasitemia el día 7 tras la infección el 90 % con respecto a los ratones tratados con el vehículo (el parámetro se denominó ED90).

20 El valor ED90 de los compuestos n.º 2 y 3 fue <10 mg•kg⁻¹ y <3 mg•kg⁻¹ respectivamente.

REIVINDICACIONES

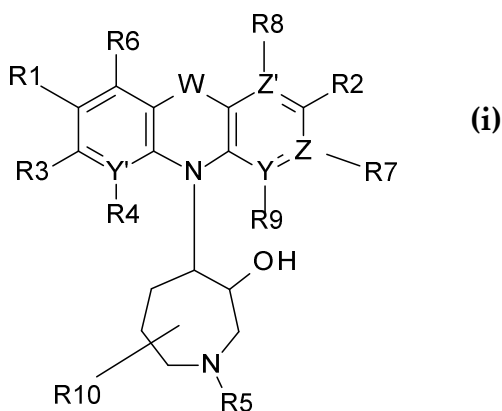
1. Un compuesto según la fórmula (i)

5

10

15

20



donde

25

W se selecciona entre un enlace C-Sp²-Sp²-C, O, SO₂, S, N

Z se selecciona entre C o N,

30

Z' se selecciona entre C o N,

Y' se selecciona entre C o N,

Y se selecciona entre C o N,

35

R1 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R2 indica H, halógeno, CF₃, OMe, alcoxi, Alq, S-Aq, SMe, SO₂Me, SO₂alquilo, NO₂, ceto, amino o amida,

40

R3 indica H, halógeno, CF₃, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

R4 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

45

R5 indica H, alquilo, bencilo, amida, sulfonamida, Alq, alcoxi, NO₂, alcoxi, OMe, NO₂, ceto, amino o amida,

R6 indica H, alquilo, OMe, SO₂, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino o amida,

50

R7 indica H, halógeno, SO₂, SO₂Alq o S-Alq, Alq, alcoxi, ceto, amino o amida,

R8 indica H, halógeno, CF₃, alq, alcoxi, ceto, amino, amida, SO₂, S-Alq,

55

R9 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, amino, amida, azepanilo, azepanil-3-ol o amino-azepanil-3-ol

R10 indica H, halógeno, CF₃, OMe, Alq, alcoxi, S-alquilo, SMe, SO₂Me, SO₂Alq, NO₂, ceto, arilo, hidroxilo, amino o amida,

60

y

ES 2 716 956 T3

- Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y/o donde 1 a 3 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, -NRCO-, -CO-, -COO-, -CONR, -NR- o S, o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono,
- 5
- y
- 10 sus sales, ésteres y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en forma enantioméricamente pura o mezcla enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como una mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.
2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R1 es H, halógeno, CF₃ o NO₂.
- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R2 es H, halógeno, CF₃ o NO₂.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R1, R2 son ambos H, Cl, F, CF₃ o NO₂.
- 20 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde los sustituyentes R3, R4, R5, R7, R8, R9 y R10 son H.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde Y es C o N.
- 25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde Y' es C o N.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Y' y Z' son ambos C.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde Z, Z' son ambos N.
- 30 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde Y', Z' son ambos N.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde Z, Z' son ambos N e Y, Y' son ambos C.
- 35 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde Z, Z' son ambos C e Y, Y' son ambos N.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde Z, Z' e Y, Y' son C.
- 40 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R8 es SO₂Alq, ceto (-CO) o NO₂.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde R6 es H.
- 45 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde R3 es alcoxi, NO₂ o amina (NH₂).
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde R3 se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi o terc-butoxi.
- 50 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde R4 se selecciona entre H, metoxi, etoxi o NO₂.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde R10 es CF₃ o ceto.
- 55 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde R9, R10 son ambos H.
21. Un compuesto de fórmula (i) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a -20 para su uso como medicamento.
- 60 22. Un compuesto de fórmula (i) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas o parasitarias.

23. Un compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que las enfermedades parasitarias se seleccionan entre paludismo, tuberculosis, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis o una de las siguientes enfermedades: Infección por Acanthamoeba, queratitis infecciosa por Acanthamoeba, enfermedad del sueño africana (tripanosomiasis africana), equinococosis alveolar (equinococosis, enfermedad hidatídica), amebiasis (infección histolítica por Entamoeba), tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), anquilostomiasis (anquilostoma, larva migrans cutánea [LMC]), angiostrongiliasis (infección por Angiostrongylus), anisakiasis (infección por Anisakis, infección por Pseudoterranova), ascariasis (infección por Ascaris, lombrices intestinales), babesiosis (infección por Babesia), balantidiasis (infección por Balantidium), bailisascariasis (infección por Baylisascaris, nematodo intestinal del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección por Blastocystis hominis, infestación por piojos del cuerpo (pediculosis), capilariasis (infección por Capillaria), dermatitis cercarial (prurito del nadador), enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), infección por Chilomastix mesnili (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), clonorquiasis (infección por Clonorchis), LMC (larva migrans cutánea, anquilostomiasis, anquilostoma), ladillas, criptosporidiosis (infección por Cryptosporidium), larva migrans cutánea (LMC, anquilostomiasis, anquilostoma), ciclosporiasis (infección por Cyclospora), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por Cystoisopora (cistoisoporiasis) anteriormente infección por Isospora, diarrea, infección por Dientamoeba fragilis, difilobotriasis (infección por Diphylobothrium), infección por Dipylidium caninum (infección por tenia del perro o gato), dracunculiasis (enfermedad del gusano de Guinea), tenia del perro (infección por Dipylidium caninum), equinococosis (equinococosis alveolar, enfermedad hidatídica), elefantiasis (filariasis, filariasis linfática), infección por Endolimax nana (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba coli (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba dispar (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba hartmanni (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Entamoeba histolytica (amebiasis), Entamoeba polecki, enterobiasis (infección por oxiuros), fascioliasis (infección por Fasciola), fasciolopsiasis (infección por Fasciolopsis), filariasis (filariasis linfática, elefantiasis), enfermedades alimentarias, giardiasis (infección por Giardia), gnatostomiasis (infección por Gnathostoma), enfermedad del gusano de Guinea (dracunculiasis), infestación por piojos de la cabeza (pediculosis), heterofiasis (infección por Heterophyes), enfermedad hidatídica (equinococosis alveolar), himenolepiasis (infección por Hymenolepis), infección por anquilostoma (anquilostomiasis, larva migrans cutánea [LMC]), lombrices intestinales (ascariasis, infección por Ascaris), infección por Iodamoeba buetschlii (protozoos intestinales no patógenos [inocuos]), infección por Isospora (véase infección por Cystoisospora), leishmaniosis visceral (leishmaniosis, infección por Leishmania), queratitis (infección por Acanthamoeba), leishmaniosis (leishmaniosis visceral, infección por Leishmania), infestación por piojos del cuerpo, de la cabeza y ladillas, pediculosis, tiriiasis), loaiasis (infección por Loa loa), filariasis linfática (filariasis, elefantiasis), paludismo (infección por Plasmodium), microsporidiosis (infección por Microsporidia), infestación por ácaros (sarna), infección por Naegleria, neurocisticercosis (cisticercosis), protozoos intestinales no patógenos (inocuos), larva migrans ocular (toxocariasis, infección por Toxocara, larva migrans visceral), oncocercosis (ceguera de los ríos), opistorquiasis (infección por Opisthorchis), paragonimiasis (infección por Paragonimus), pediculosis (infestación por piojos de la cabeza o del cuerpo), tiriiasis (infestación por ladillas), infección por oxiuros (enterobiasis), infección por Plasmodium (paludismo), neumonía por Pneumocystis jirovecii, infección por Pseudoterranova (anisakiasis, infección por Anisakis), infestación por ladillas (tiriiasis), infección por nematodo intestinal del mapache (bailisascariasis, infección por Baylisascaris), ceguera de los ríos (oncocercosis), sarna, esquistosomiasis (bilharzia), enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana; enfermedad del sueño africana), estrongiloidiasis (infección por Strongyloides), prurito del nadador (dermatitis cercarial), teniasis (infección por Taenia, infección por tenia), infección por tenia (teniasis, infección por Taenia), toxocariasis (infección por Toxocara, larva migrans ocular, larva migrans visceral), toxoplasmosis (infección por Toxoplasma), diarrea del viajero, triquinelosis (triquinosis), triquinosis (triquinelosis), tricomoniasis (infección por Trichomonas), tricuriasis (infección por tricocéfalo, infección por Trichuris), tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño africana, enfermedad del sueño), tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), larva migrans visceral (toxocariasis, infección por Toxocara, larva migrans ocular), enfermedades de transmisión hídrica, infección por tricocéfalo (tricuriasis, infección por Trichuris).
24. Un compuesto para su uso según la reivindicación 22 o 23, en el que la enfermedad parasitaria es paludismo o paludismo cerebral.
25. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y/o sus tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes y/o un vehículo.
26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional.

27. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 o la reivindicación 26 para su uso en el tratamiento de una enfermedad parasitaria.
- 5 28. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 26, en la que la enfermedad parasitaria se selecciona entre el grupo de paludismo, paludismo cerebral, enfermedad del sueño africana (THA), enfermedad de Chagas, leishmaniosis, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis.
- 10 29. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en la que la enfermedad parasitaria es paludismo o paludismo cerebral.