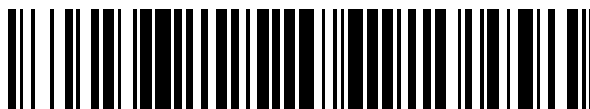


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 888**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013** **PCT/EP2013/003945**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014** **WO14108168**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013** **E 13828914 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019** **EP 2943480**

54 Título: **Piperidinilcarbazol como antipalúdico**

30 Prioridad:

10.01.2013 EP 13150827

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.09.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROUTIER, JULIE y
SPANGENBERG, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 723 888 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

Piperidinilcarbazon como antipalúdico

La presente invención se aplica al área farmacéutica para la producción de compuestos antiparasitarios. Más en particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias como paludismo, paludismo cerebral y THA (tripanosomiasis humana africana).

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). 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] y 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]).

P. falciparum es la especie responsable de la forma más letal de esta enfermedad (García CRS, Azevedo MF, Wunderlich G, Budu A, Young J and Bannister L. G [2008] *Plasmodium in the Post Genome Era: New insights into the molecular cell biology of the malaria parasites. International Review of Molecular and Cell Biology* 266: 85-156).

A pesar de los incontables esfuerzos por conseguir el control del paludismo, el número de casos continúa aumentando debido al aumento de la resistencia de los parásitos a los antipalúdicos más disponibles, así como a mosquitos resistentes a insecticidas, lo que hace necesario el desarrollo de estrategias alternativas para erradicar esta enfermedad. En este sentido, uno de los principales obstáculos es la complejidad de los parásitos del paludismo y sus interacciones con el huésped humano y el insecto vector. Ciclo vital del parásito del paludismo: interacciones entre parásito y huésped. El ciclo asexual de *P. falciparum* se produce en el huésped humano y la infección se inicia con la picadura del mosquito anófeles hembra, que inyecta esporozoítos con la saliva. Recientemente se ha demostrado que los esporozoítos inyectados por primera vez atraviesan la dermis y solo algunos de ellos entran en los vasos capilares, mientras que otros atraviesan los vasos linfáticos y dan lugar a formas exoeritrocíticas desconocidas hasta ese momento, lo que puede tener una influencia importante sobre el sistema inmunológico del huésped (Amino R, Thiberge S, Martin B, Celli S, Shorte S, Frischknecht F & Menard R [2006] *Quantitative imaging of Plasmodium transmission from mosquito to mammal. Nat Med* 12: 220-224). Una vez en el torrente sanguíneo, los esporozoítos invaden los hepatocitos y se desarrollan en formas exoeritrocíticas, que rompen las células liberando merozoítos a la sangre (Mota MM, Pradel G, Vanderberg JP, Hafalla JCR, Frevert U, Nussenzweig RS, Nussenzweig V & Rodríguez A [2001] *Migration of Plasmodium sporozoites through cells before infection*). Los merozoítos invaden los eritrocitos y se desarrollan dentro de vacuolas parasitóforas, sufriendo varios cambios bioquímicos y morfológicos que se pueden identificar básicamente en tres fases conocidas como anillo, trofozoíto y esquizonte. La rotura del eritrocito libera los merozoítos, lo que permite la continuidad del ciclo intraeritrocítico (Bannister LH, Hopkins JM, Fowler RE, Krishna S & Mitchell GH [2000] *A brief illustrated guide to the ultrastructure of Plasmodium falciparum asexual blood stages. Parasitol Today* 16: 427-433).

Algunos parásitos se desarrollan en gametocitos en el torrente sanguíneo, que constituyen la forma infecciosa para el mosquito vector, donde se produce el ciclo sexual. En el intestino del mosquito se produce la maduración de los gametocitos, proceso conocido como gametogénesis, que va seguido de la fertilización, con la unión de los gametos masculino y femenino que da lugar a un cigoto. Este cigoto migra y se adhiere al epitelio intestinal, donde se desarrollan en un ooquiste. Cuando se rompe el ooquiste, se liberan esporozoítos que van a las glándulas salivales y se liberan durante el proceso de alimentación del mosquito (Ghosh A, Edwards MJ & Jacobs-Lorena M [2000] *The journey of the malaria parasite into the mosquito: Hopes for the new century. 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 vital 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 este modo, el ritmo circadiano de los gametocitos debe sufrir una importante adaptación para mantener el ciclo sexual del parásito en el mosquito vector (Garcia CRS, Markus RP & Madeira L [2001] *Tertian and quartan fevers: temporal regulation in malarial infection. J Biol Rhythms* 16: 436-443). Hasta el momento no se ha

identificado la señal responsable de inducir la formación de gametocitos en el torrente sanguíneo del huésped vertebrado.

Con respecto a las formas asexuales, la alta sincronización de las fases 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 mil millones de merozoítos en el torrente sanguíneo.

Los alcaloides de carbazoles naturales se han empleado para el tratamiento del paludismo en la medicina popular (Heterocycles, Vol. 79, 2009, páginas 121-144).

Las calotrixinas A y B tienen un posible efecto antipalúdico (Tetrahedron 55 [1999] 13513-13520).

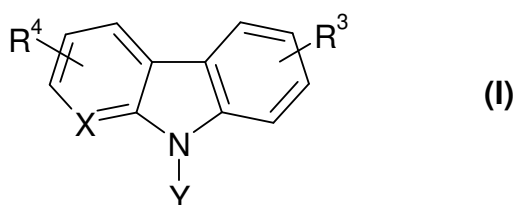
Se han sintetizado derivados de carbazoles para inhibir la enzima de biosíntesis de pirimidina de *Plasmodium falciparum* (J. Med. Chem., 2007, 50, 186-191).

Se han descrito otros derivados de carbazoles en los documentos WO0129028, WO2010/010027, WO2007/062399, WO2005/074971 y WO02/060867.

En el documento WO2011/011186 se describen determinados derivados de carbazoles para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias y trastornos neurodegenerativos.

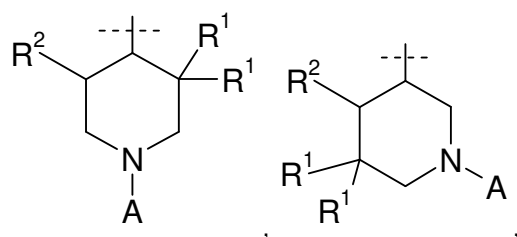
Es un objeto de la presente invención proporcionar carbazoles *N*-sustituídos que son útiles para tratar el paludismo y otras enfermedades parasitarias.

Especialmente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



donde

Y es un grupo seleccionado entre



R¹ indica H o F,

R² indica OH o F,

X indica CH o N,

R³ y R⁴ independientemente entre sí indican H, Hal u OA, CHal₃

Hal es F, Cl, Br o I,

A indica H o Alq,

Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 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 que tiene 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

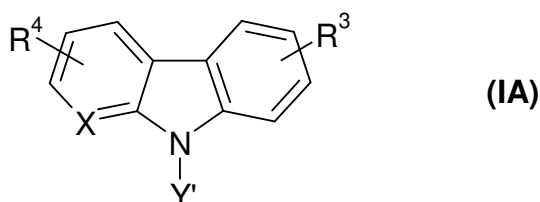
- 5 R es H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

así como sus sales 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.

- 10 Donde un grupo R, R¹, R², R³, R⁴, X, Hal, A o Alq está presente más de una vez en un compuesto de la presente invención, indicando cada grupo independientemente uno de los significados proporcionados en su definición.

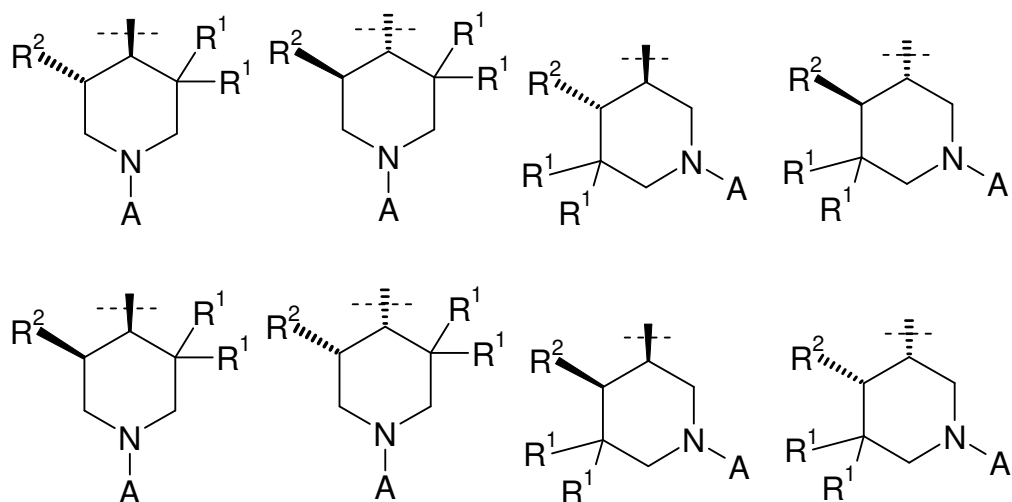
En realizaciones preferidas la estereoconfiguración relativa de R² y su sustituyente de anillo adyacente está en *trans*. Sin embargo, también es posible la configuración en *cis*. En el caso en que R² es Hal, y especialmente en el caso en que R² es F la estereoconfiguración relativa de R² y su sustituyente de anillo adyacente está preferiblemente en *cis*.

- 15 La invención también se refiere a los compuestos IA preferidos y a sus enantiómeros:



donde

Y' es un grupo seleccionado entre

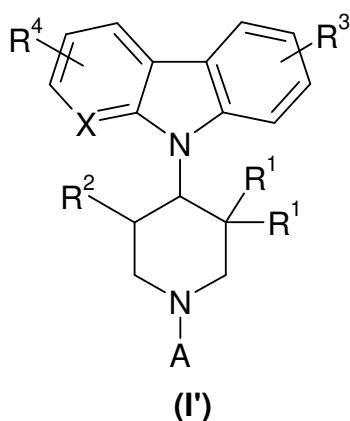


20

R² es OH o F

y R¹, R³, R⁴, X y A son como se define anteriormente.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I':



Son más preferidos los compuestos de fórmulas I, IA y I', donde R² es OH, compuestos de fórmulas I y I', donde R¹ es H, compuestos de fórmulas I, IA y I', donde A es H, compuestos de fórmulas I, IA y I', donde R³ y R⁴ son ambos Cl, CF₃ o ambos son F, compuestos de fórmulas I, IA y I', donde R³ es Cl y R⁴ es F o donde R³ es F y R⁴ es Cl.

- 5 Compuestos de fórmulas I, IA y I' donde el grupo CR¹R¹ indica CH₂ o CF₂.

Son más preferidos los compuestos de fórmulas I, IA y I' donde X es CH.

Alq es también preferiblemente cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopentilo o ciclohexilo, COR o COOR, donde R tiene el significado dado anteriormente.

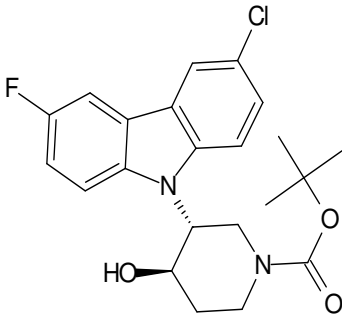
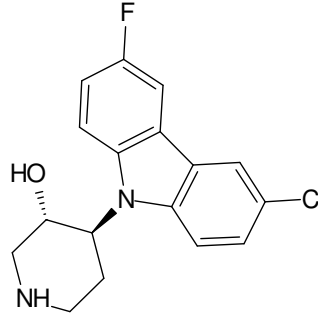
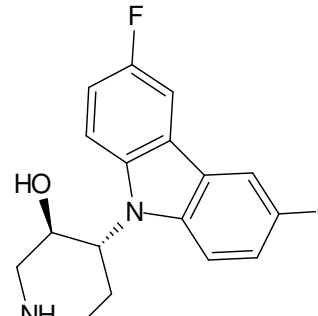
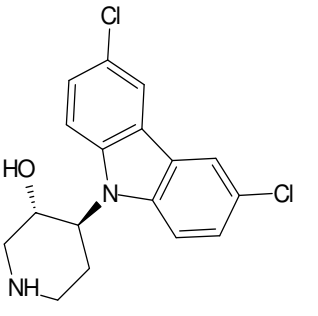
R² es preferiblemente OH.

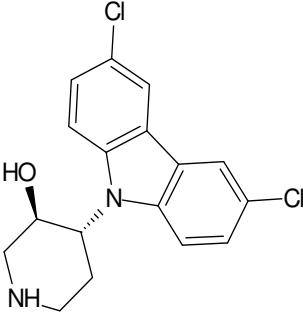
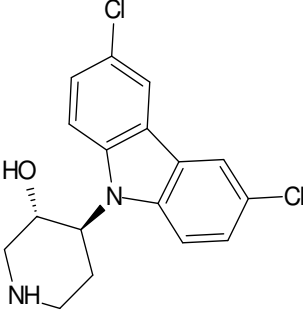
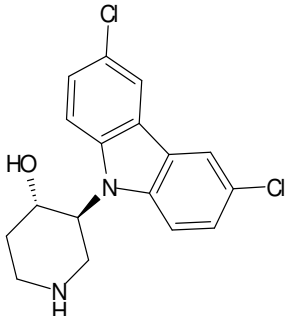
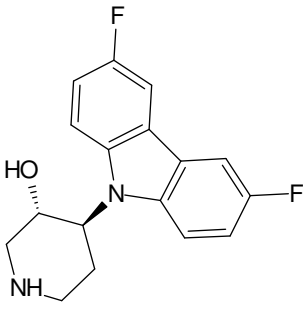
- 10 Otras realizaciones preferidas son compuestos donde R³ y R⁴ son ambos Cl o ambos F o ambos CF₃ o ambos CCl₃.

A es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado donde 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de H están sustituidos por Hal, metilo y/o donde un grupo CH₂ está sustituido por ciclopropilo.

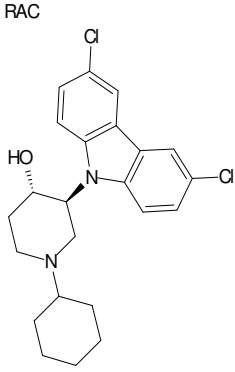
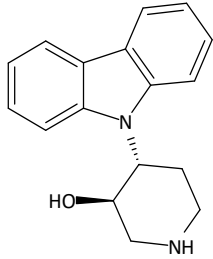
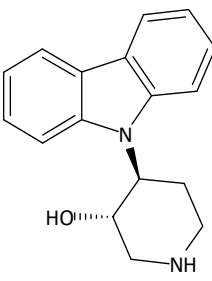
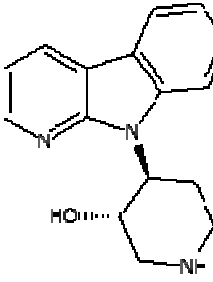
Son compuestos de fórmula I especialmente preferidos los compuestos 1 a 70 enumerados a continuación («ABS» indica una forma enantiopura y «RAC» indica una mezcla racémica):

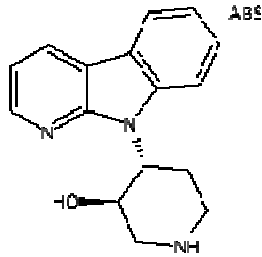
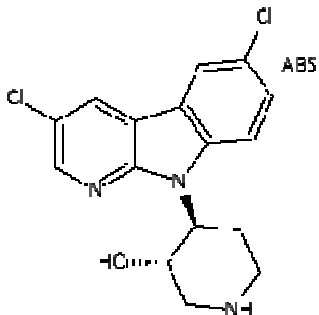
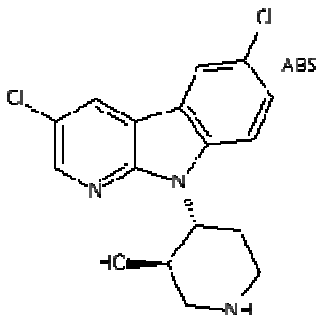
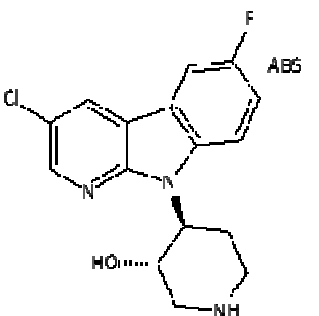
N.º de compuesto	Estructura
1	RAC

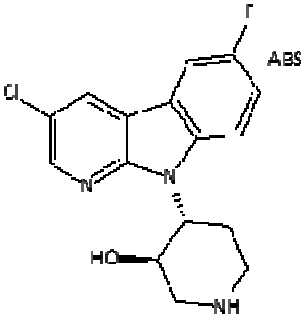
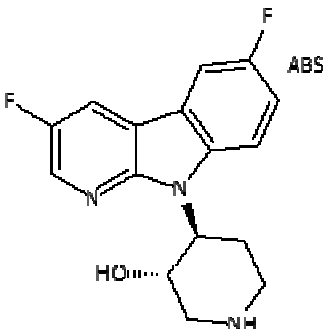
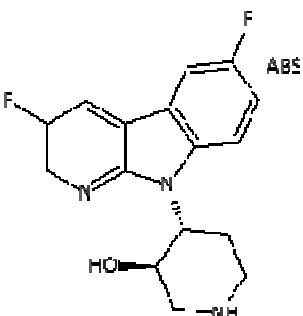
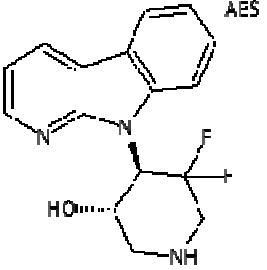
2	RAC  The structure shows a racemic mixture of a molecule consisting of an indole ring system. The indole ring has a fluorine atom at the 5-position and is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group. The nitrogen of the indole ring is connected to the 5-position of a 4-hydroxy-4-oxo-2,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-5-yl group. The stereochemistry is indicated as racemic (RAC).
3	ABS  The structure shows an absolute enantiomer of a molecule consisting of an indole ring system. The indole ring has a fluorine atom at the 5-position and is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group. The nitrogen of the indole ring is connected to the 5-position of a 4-hydroxy-4-oxo-2,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-5-yl group. The stereochemistry is indicated as absolute (ABS).
4	ABS  The structure shows an absolute enantiomer of a molecule consisting of an indole ring system. The indole ring has a fluorine atom at the 5-position and is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group. The nitrogen of the indole ring is connected to the 5-position of a 4-hydroxy-4-oxo-2,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-5-yl group. The stereochemistry is indicated as absolute (ABS).
5	RAC  The structure shows a racemic mixture of a molecule consisting of an indole ring system. The indole ring has a chlorine atom at the 5-position and is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group. The nitrogen of the indole ring is connected to the 5-position of a 4-hydroxy-4-oxo-2,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-5-yl group. The stereochemistry is indicated as racemic (RAC).

6	ABS 
7	ABS 
8	RAC 
9	ABS 

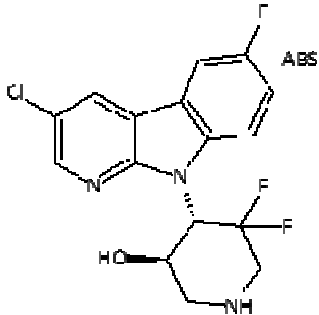
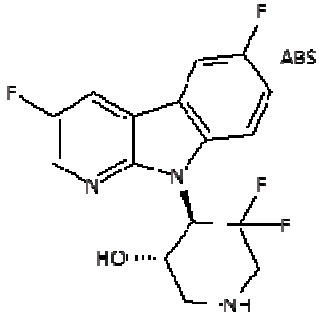
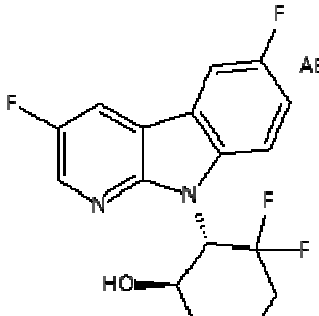
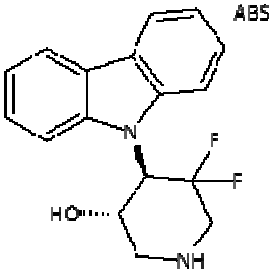
10	ABS <chem>O[C@H]1CCNCC1[C@@H]2c3ccc(F)c(c3)n2c4ccc(F)cc4</chem>
11	ABS <chem>F[C@H]1CCNCC1[C@H]2c3ccc(Cl)c(c3)n2c4ccc(Cl)cc4</chem>
12	ABS <chem>F[C@@H]1CCNCC1[C@@H]2c3ccc(Cl)c(c3)n2c4ccc(Cl)cc4</chem>
13	ABS <chem>F[C@H]1CCNCC1[C@H]2c3ccc(Cl)c(c3)n2c4ccc(Cl)cc4</chem>

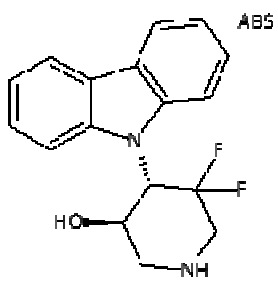
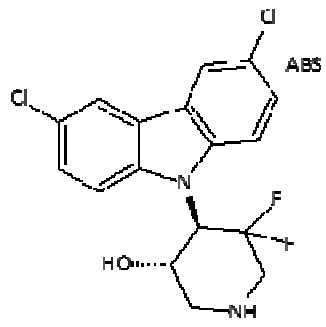
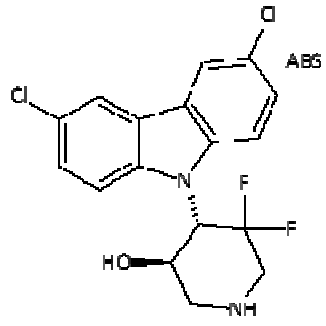
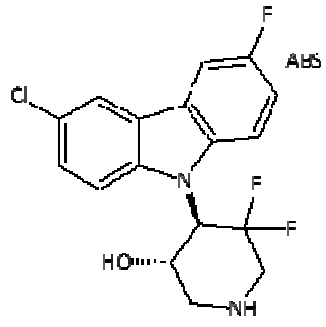
14	RAC 
15	ABS 
16	ABS 
17	ABS 

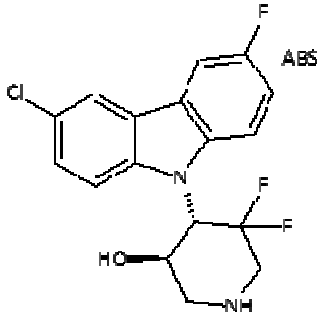
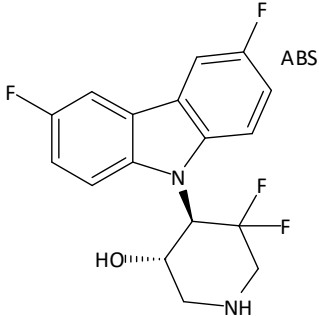
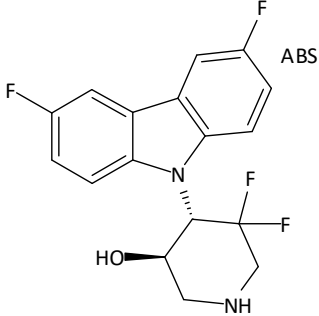
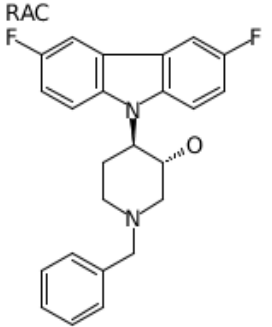
18	
19	
20	
21	

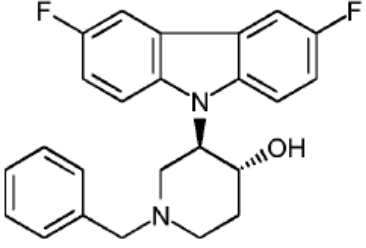
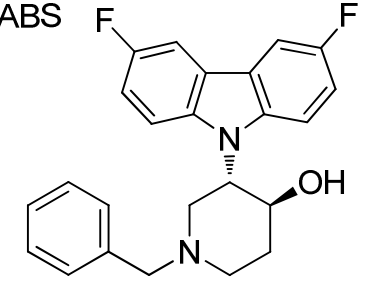
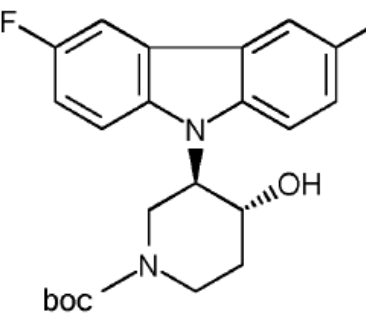
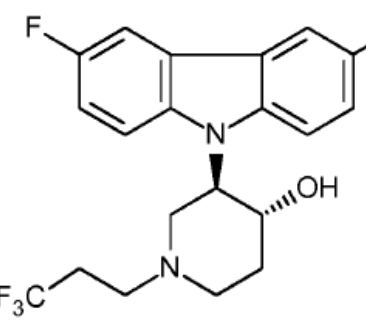
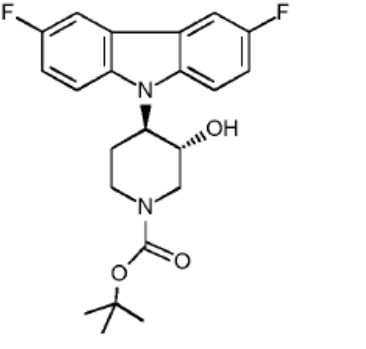
22	 <chem>Clc1cc2nc3cc(F)ccc3n2c1O[C@H]4CCNCC4</chem>
23	 <chem>Fc1cc2nc3cc(F)ccc3n2c1c4ccc(F)cc4[C@H]5CCNCC5</chem>
24	 <chem>Fc1cc2nc3cc(F)ccc3n2c1c4ccc(F)cc4O[C@H]5CCNCC5</chem>
25	 <chem>Fc1cc2nc3ccccc3n2c1[C@H]4CCNCC4O</chem>

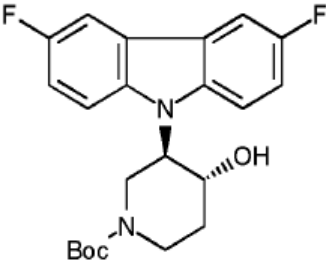
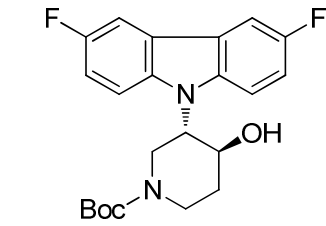
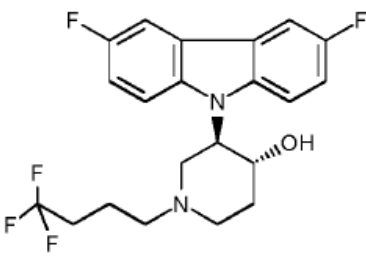
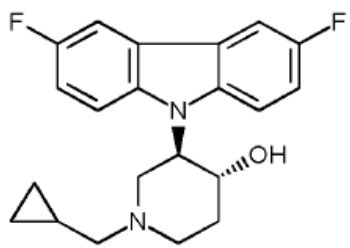
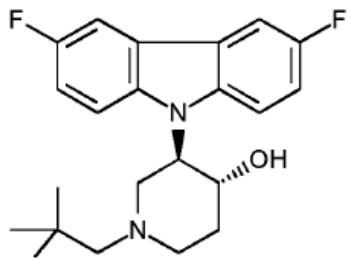
26	
27	
28	
29	

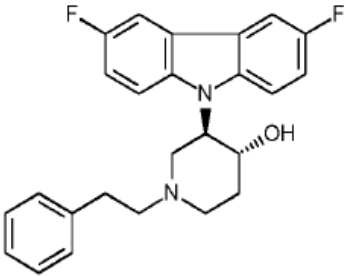
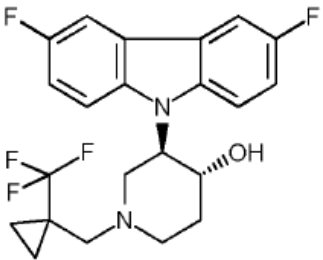
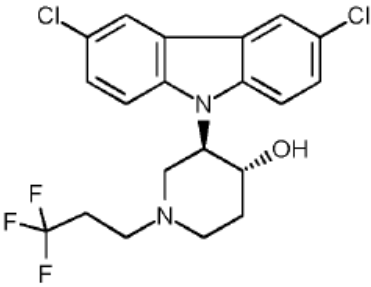
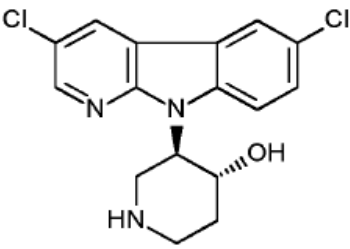
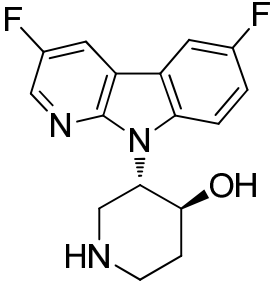
30	
31	
32	
33	

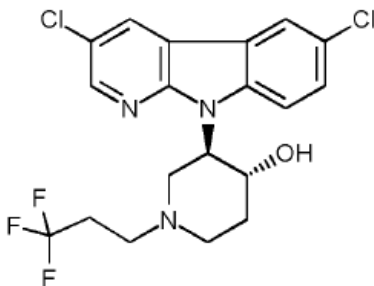
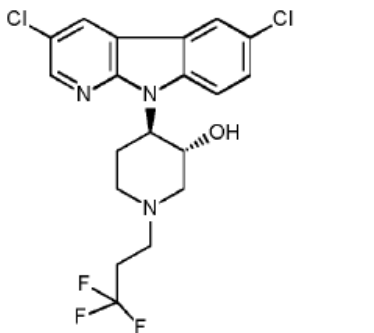
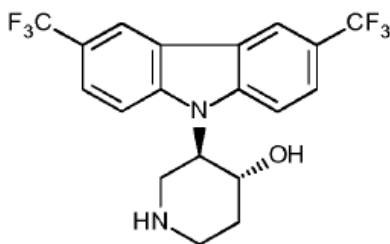
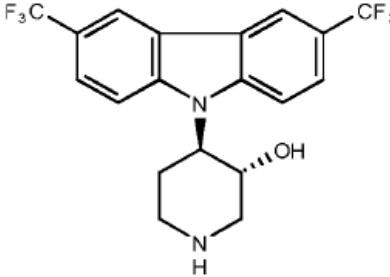
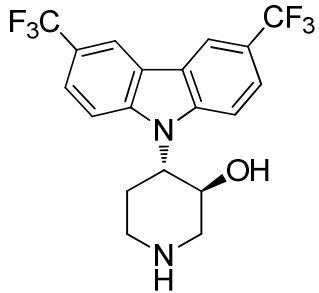
34	
35	
36	
37	

38	
39	
40	
41	

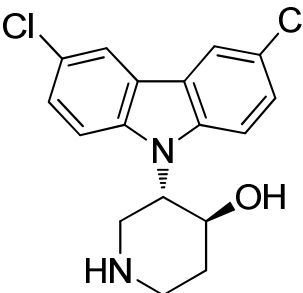
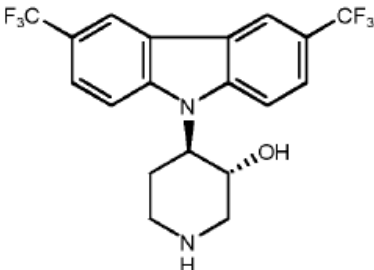
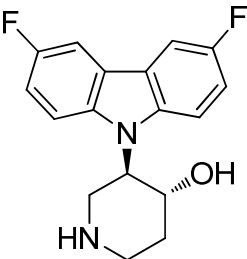
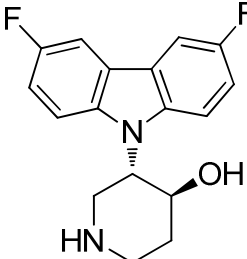
42	
43	ABS 
44	
45	
46	

47	 <chem>C1CCN(C1)[C@H]2c3cc(F)ccc3c2n4cc(F)ccc4C5(CCCN5C(=O)OC(C)(C)C)O</chem>
48	ABS  <chem>C1CCN(C1)[C@@H]2c3cc(F)ccc3c2n4cc(F)ccc4C5(CCCN5C(=O)OC(C)(C)C)O</chem>
49	 <chem>CCCC(F)(F)FN1CC[C@H](O)CC1[C@H]2c3cc(F)ccc3c2n4cc(F)ccc4</chem>
50	 <chem>C1CCN(C1)[C@H]2c3cc(F)ccc3c2n4cc(F)ccc4C5(CCC5)O</chem>
51	 <chem>CC(C)(C)CCN1CC[C@H](O)CC1[C@H]2c3cc(F)ccc3c2n4cc(F)ccc4</chem>

52	
53	
54	
55	
56	ABS 

57	
58	
59	
60	
61	ABS 

62	 <chem>Oc1ccncc1[C@H](c2cc(F)cc(F)cc2)N</chem>
63	 <chem>Oc1ccncc1[C@H](c2cc(F)cc(F)cc2)CNc3ccccc3</chem>
64	 <chem>Oc1ccncc1[C@H](c2cc(Cl)cc(Cl)cc2)N</chem>
65	 <chem>Oc1ccncc1[C@H](c2cc(F)cc(F)cc2)N</chem>
66	 <chem>Oc1ccncc1[C@H](c2cc(Cl)cc(Cl)cc2)N</chem>

67	ABS 
68	
69	ABS 
70	ABS 

La presente invención abarca enantiómeros puros de fórmula (I), así como sus mezclas en todas las proporciones.

La presente invención abarca compuestos de fórmula (I), así como su uso como un medicamento (humano y veterinario).

- 5 La presente invención también proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas según se define anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades parasitarias e infecciosas (en humanos y en otros animales). Dichas enfermedades parasitarias e infecciosas incluyen en particular paludismo, paludismo cerebral, THA (tripanosomiasis humana africana), tuberculosis, enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), leishmaniosis, oncocercosis, filariasis y esquistosomiasis.

Entre las enfermedades parasitarias e infecciosas tratadas mediante los compuestos de la presente invención también se incluyen las siguientes: 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 *Cystoisospora* (cistoisoporiasis) 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), 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 (piojos del cuerpo, de la cabeza o del pubis, 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 (bailisascariasis, 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, triquinosis (triquinosis), triquinosis (triquinelosis), tricomoniasis (infección por *Trichomonas*), tricuriasis (infección por tricocéfalos, 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 tricocéfalos (tricuriasis, infección por *Trichuris*), enfermedades zoonóticas (enfermedades transmitidas de animales a personas).

Las enfermedades parasitarias e infecciosas tratadas con los compuestos de la presente invención también abarcan especialmente: paludismo, tuberculosis, 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).

En otra realización específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas y/o los tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes. Esta composición farmacéutica se podría aplicar en medicina humana, así como en medicina veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio 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 especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado

del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio 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 un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

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 principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas 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.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y llenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los siropes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes,

aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

- 5 Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales 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.

- 10 Los compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.
- 15

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

- 25 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, 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 principios activos en agua o aceite.

Las 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.

- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

- 50 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se 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

lío-filizadas, 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 el protocolo pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 5 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 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.

- 20 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.

25 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

En otra realización específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas y/o los tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo adicional.

- 30 En otra realización específica, la presente invención proporciona un kit compuesto de envases separados con

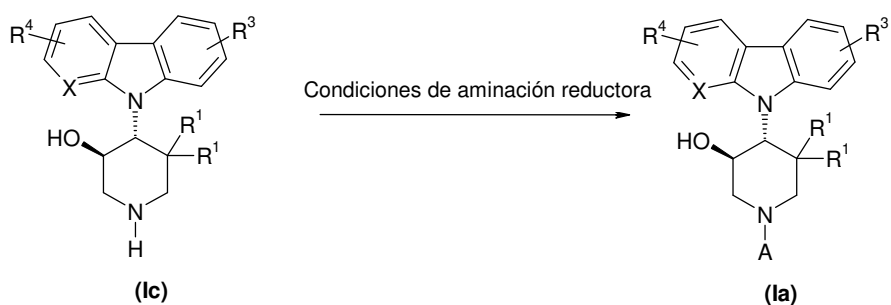
(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

- 35 Según un proceso general, los compuestos de fórmula (I) y cualquier subfórmula pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y cualquier subfórmula, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

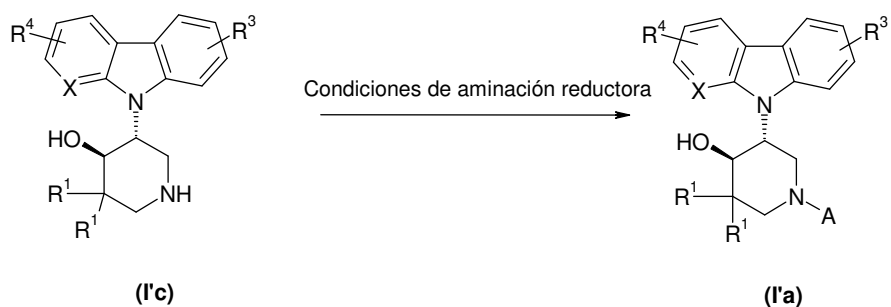
40 En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y (I') dependen de los sustituyentes específicos de cada molécula, de la disponibilidad de compuestos intermedios o de la transformación de las materias de partida disponibles en el mercado en compuestos intermedios clave, siendo apreciados dichos factores por el experto en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

- 45 Los compuestos de fórmula general (Ia) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa trans, se obtienen mediante la reacción de compuestos de fórmula general (Ic), preferiblemente de estereoquímica relativa trans, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por el experto en la materia, usando agentes reductores como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 1). En los siguientes esquemas 1 a 28 los grupos R1, R2, R3, R4, X y A tienen el significado proporcionado anteriormente, donde PG indica un grupo protector y LG un grupo saliente.
- 50



esquema 1

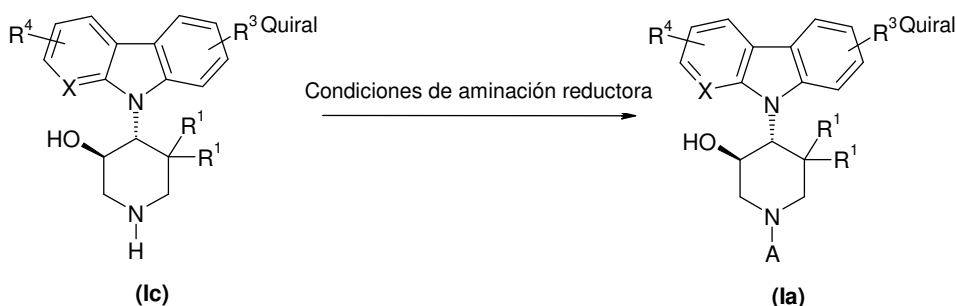
5 Los compuestos de fórmula general (I'a) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen mediante la reacción de compuestos de fórmula general (I'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por el experto en la materia, usando un agente reductor, como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 2).



10

esquema 2

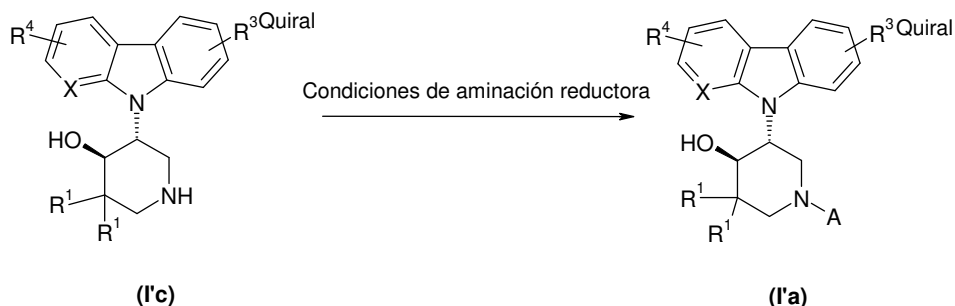
15 Los compuestos ópticamente activos de fórmula (Ia) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a partir de aminación reductora de compuestos ópticamente activos de fórmula general (I'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la materia, usando un agente reductor como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 3).



esquema 3

20 Los compuestos ópticamente activos de fórmula (I'a) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans* se obtienen a partir de aminación reductora de compuestos ópticamente activos de fórmula general

(I'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la materia, usando un agente reductor como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 4).

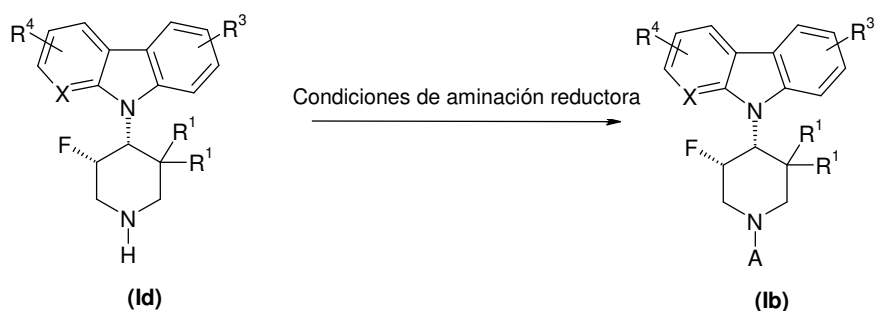


5

esquema 4

Los compuestos de fórmula general (Ib) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, se obtienen mediante la reacción de compuestos de fórmula general (Id), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la materia, usando un agente reductor, como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 5).

10

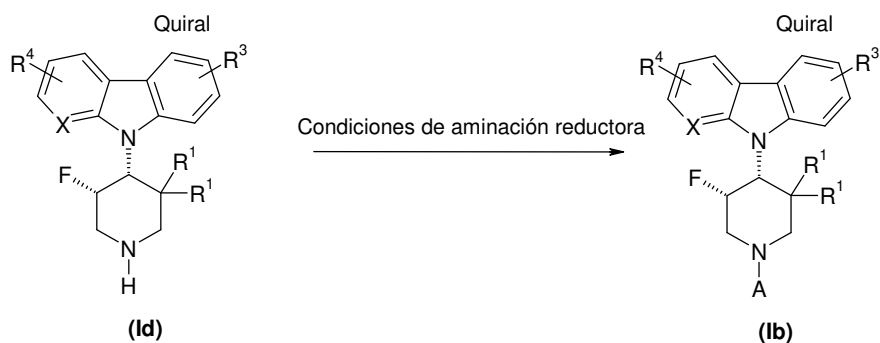


esquema 5

Los compuestos ópticamente activos de fórmula (Ib) para los que A es Alq, preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, se obtienen a partir de aminación reductora de compuestos ópticamente activos de fórmula general (Id), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, con el aldehído o cetona apropiado en condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la materia, usando un agente reductor, como por ejemplo, pero sin limitaciones, triacetoxiborohidruro sódico, en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (esquema 6)

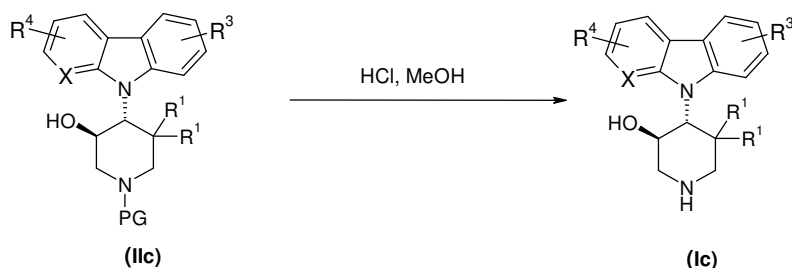
15

20



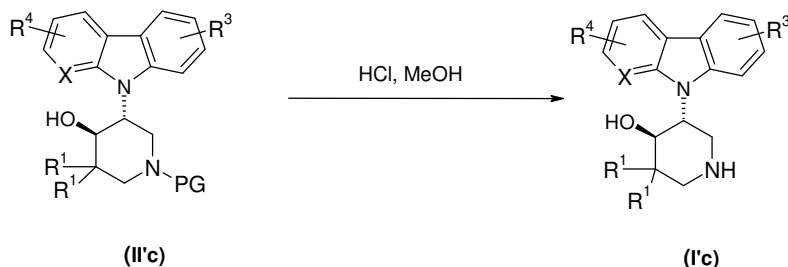
esquema 6

Los compuestos de fórmula general (Ic), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen mediante desprotección de compuestos de fórmula general (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, protegidos con un grupo protector, como por ejemplo, pero sin limitaciones, terc-butilcarbamato, en condiciones bien conocidas por el experto en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999). En una vía preferida, el grupo protector (PG) se escinde preferiblemente en condiciones ácidas, usando un ácido, como por ejemplo, pero sin limitaciones, HCl en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, MeOH (esquema 7).



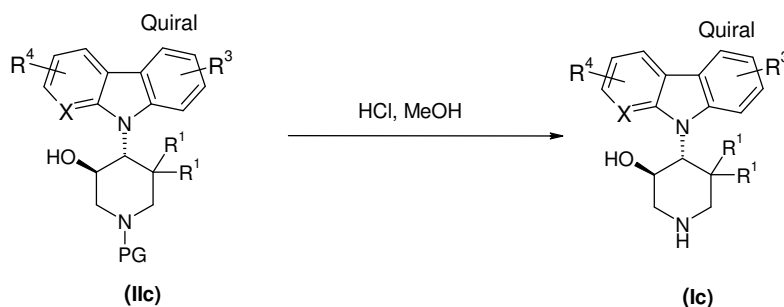
esquema 7

Los compuestos de fórmula general (I'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen mediante desprotección de compuestos de fórmula general (II'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, protegidos con un grupo protector, como por ejemplo, pero sin limitaciones, terc-butilcarbamato, en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999). En una vía preferida, el grupo protector (PG) se escinde preferiblemente en condiciones ácidas, usando un ácido, como por ejemplo, pero sin limitaciones, HCl en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, MeOH (esquema 8).



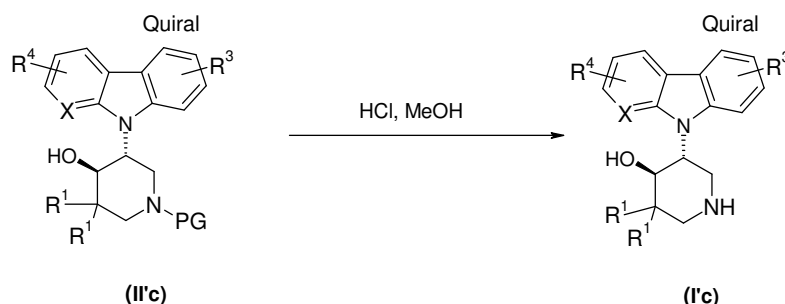
esquema 8

Los compuestos ópticamente activos de fórmula (Ic), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a partir de la desprotección de compuestos ópticamente activos de fórmula (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, en condiciones adaptadas a la naturaleza del grupo protector utilizado. Típicamente, si el PG es un grupo terc-butoxicarbamato, las condiciones utilizadas son preferiblemente condiciones ácidas (esquema 9).



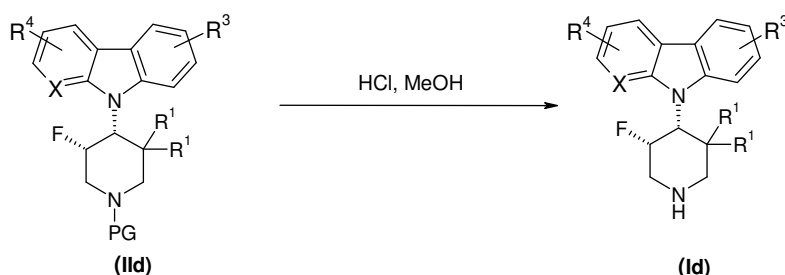
esquema 9

Los compuestos ópticamente activos de fórmula (**I'c**), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a partir de la desprotección de compuestos ópticamente activos de fórmula (**II'c**), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, en condiciones adaptadas a la naturaleza del grupo protector utilizado. Típicamente, si el PG es un grupo terc-butoxicarbamato, las condiciones utilizadas son preferiblemente condiciones ácidas (esquema 10).



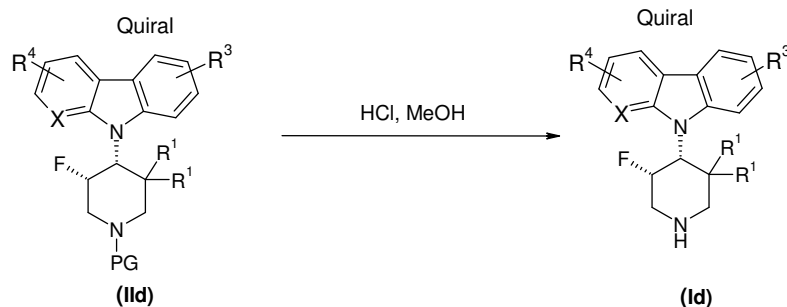
esquema 10

Los compuestos de fórmula general (**Id**), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, se obtienen mediante la desprotección de compuestos de fórmula general (**IId**), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, protegidos con un grupo protector, como por ejemplo, pero sin limitaciones, terc-butilcarbamato, en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999). Un grupo protector (PG) preferido es terc-butoxicarbamato, que se escinde preferiblemente en condiciones ácidas, usando un ácido, como por ejemplo, pero sin limitaciones, HCl en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, MeOH (esquema 11).



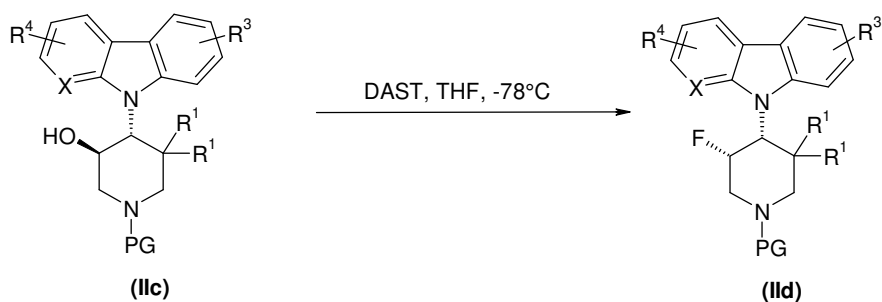
esquema 11

Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (**Id**) preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, se obtienen mediante desprotección de compuestos de fórmula general (**IId**), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, protegidos con un grupo protector, como por ejemplo, pero sin limitaciones, terc-butilcarbamato, en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999). Un grupo protector (PG) preferido es terc-butoxicarbamato, que se escinde preferiblemente en condiciones ácidas, usando un ácido, como por ejemplo, pero sin limitaciones, HCl en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, MeOH (esquema 12).



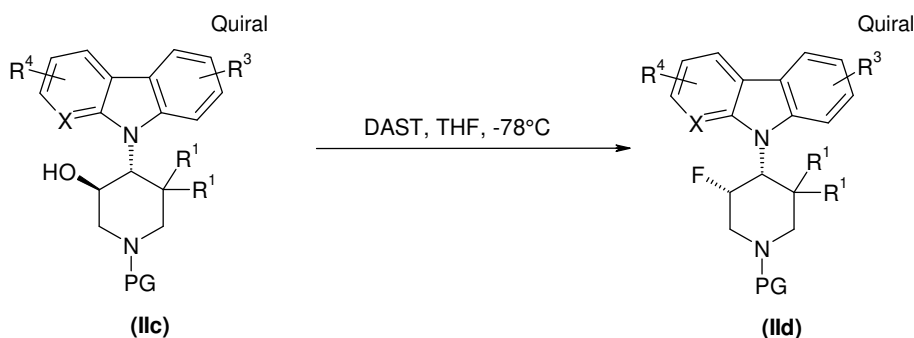
esquema 12

- 5 Los compuestos de fórmula general (IId), preferiblemente de estereoquímica relativa *cis* se obtienen mediante la reacción de compuestos de fórmula general (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, en condiciones de fluorinación bien conocidas por los expertos en la materia, usando un agente de fluorinación, como por ejemplo, pero sin limitaciones, DAST® en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 13).



esquema 13

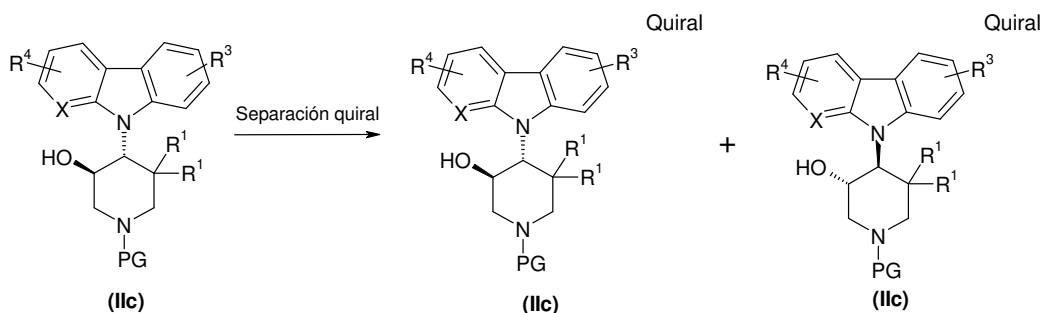
- 10 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (IId) preferiblemente de estereoquímica relativa *cis*, se obtienen mediante la reacción de compuestos ópticamente activos de fórmula general (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, con un agente de fluorinación bien conocido por los expertos en la materia. Las condiciones típicas utilizan un reactivo de fluorinación, como por ejemplo, pero sin limitaciones, DAST® en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 14).



15

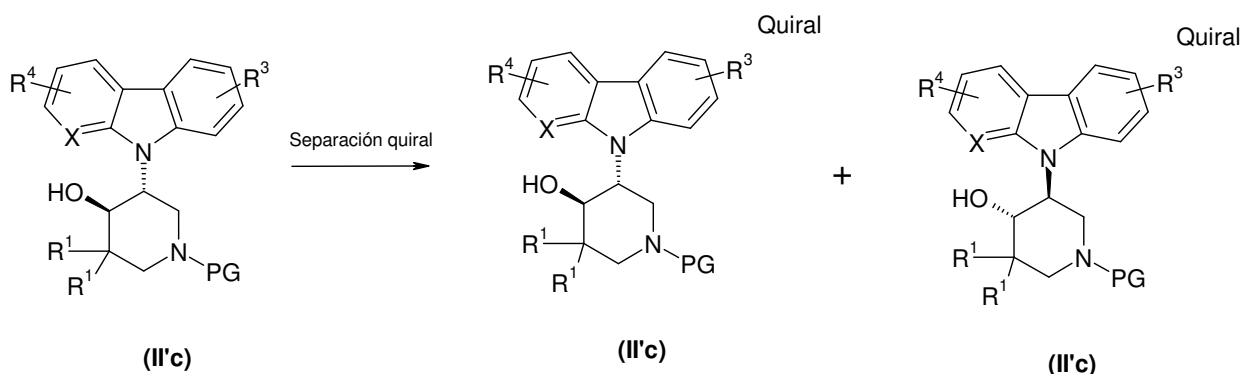
esquema 14

- 20 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen en todas las proporciones mediante separación quiral del racemato de fórmula general (IIc), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, separación mediante cromatografía quiral (SFC) (esquema 15).



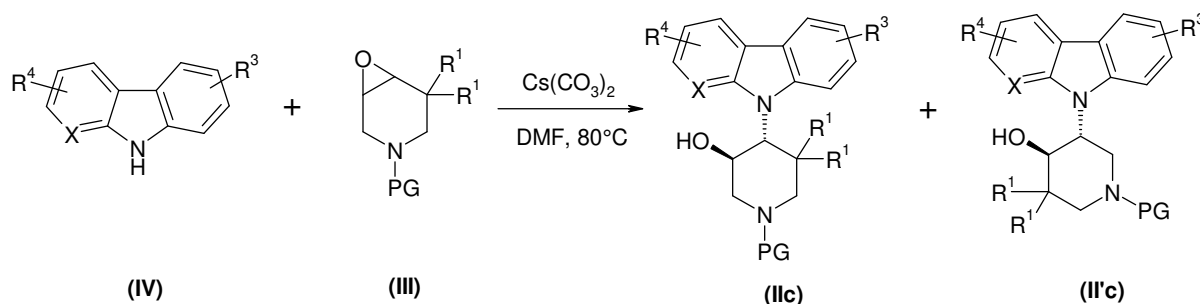
esquema 15

Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (II'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen en todas las proporciones mediante separación quiral del racemato de fórmula general (II'c), preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, separación mediante cromatografía quiral (SFC) (esquema 16).



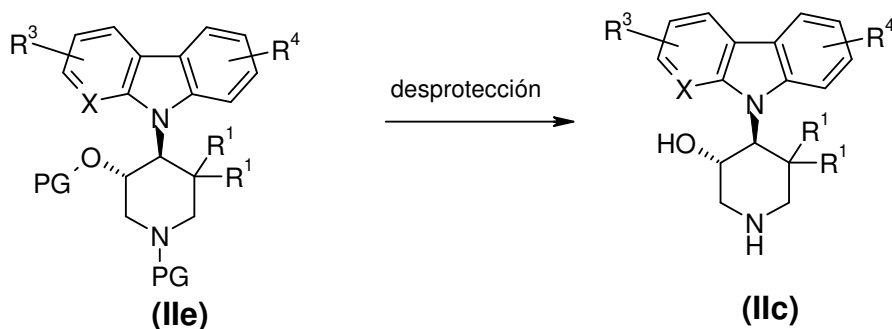
esquema 16

Los compuestos de fórmula general (IIc) y (II'c) para los que R¹ es un hidrógeno, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a través de la reacción de apertura del epóxido de los racematos de fórmula general (III), mediante un nucleófilo de fórmula general (IV). Las condiciones típicas utilizan una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, carbonato de cesio en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, DMF (esquema 17).



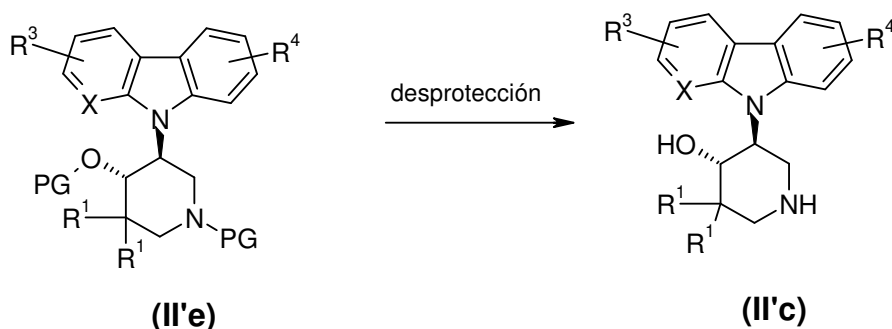
esquema 17

Los compuestos de fórmula general (IIc) para los que R¹ es un flúor, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a través de la reacción de desprotección de compuestos de fórmula general (IIe) en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. *Protective groups in organic synthesis*, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999) (esquema 18).



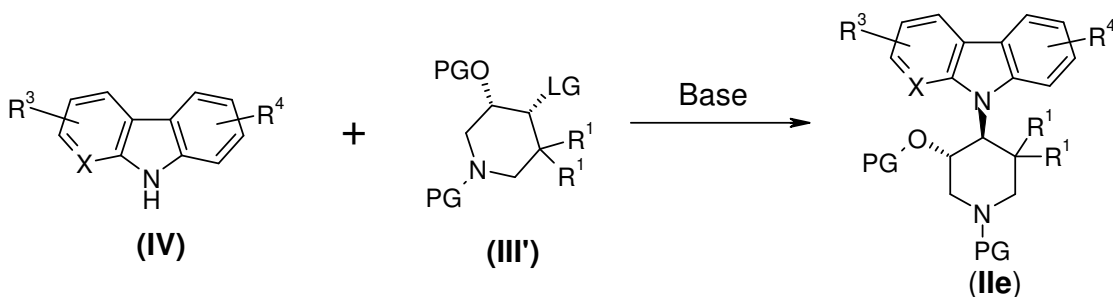
esquema 18

5 Los compuestos de fórmula general **(II'c)** para los que R¹ es un flúor, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a través de la reacción de desprotección de compuestos de fórmula general **(II'e)** en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. *Protective groups in organic synthesis*, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999) (esquema 19).



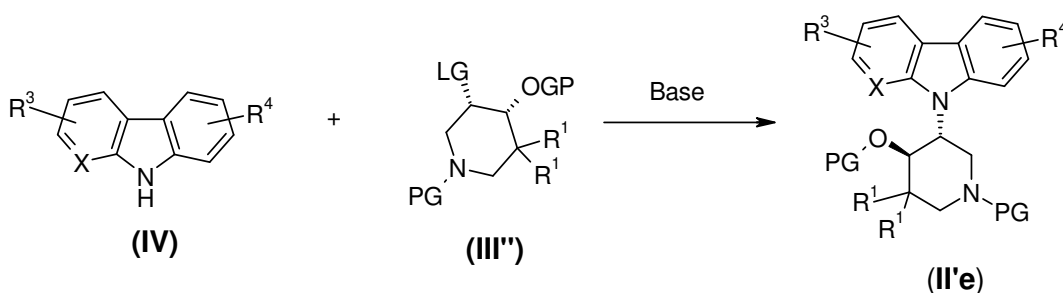
esquema 19

10 Los compuestos de fórmula general **(IIe)** para los que R¹ es un átomo de flúor se preparan a partir de un compuesto de fórmula general **(III')**, para los que R¹ es un átomo de flúor y un compuesto de fórmula general **(IV)**, usando condiciones de sustitución nucleofílica bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, el reactivo utilizado es NaH, usando un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 20).



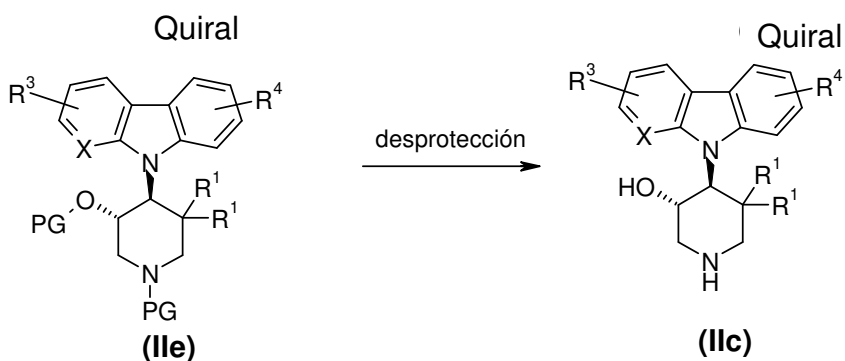
esquema 20

20 Los compuestos de fórmula general **(II'e)** para los que R¹ es un átomo de flúor se preparan a partir de un compuesto de fórmula general **(III')**, para los que R¹ es un átomo de flúor y un compuesto de fórmula general **(IV)**, usando condiciones de sustitución nucleofílica bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, el reactivo utilizado es NaH, usando un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 21).



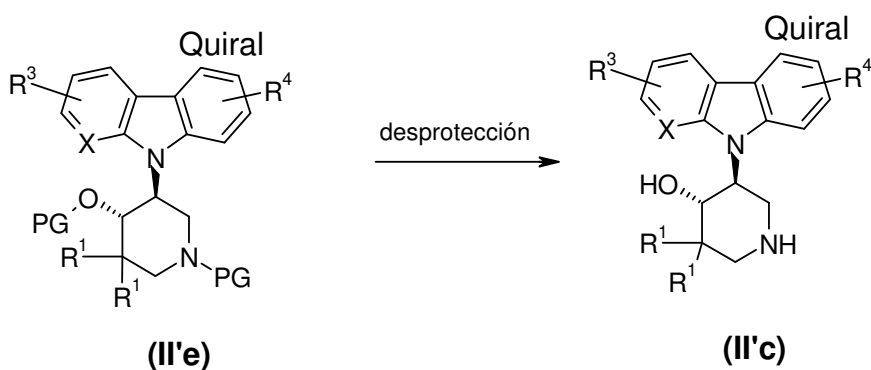
esquema 21

5 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (IIc) para los que R¹ es un flúor, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a través de la reacción de desprotección de compuestos ópticamente activos de fórmula general (IIe) en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999) (esquema 22).



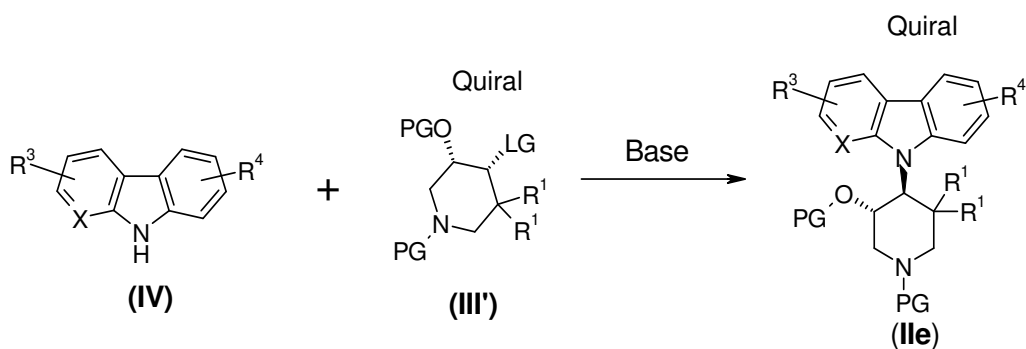
esquema 22

10 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (II'c) para los que R¹ es un flúor, preferiblemente de estereoquímica relativa *trans*, se obtienen a través de la reacción de desprotección de compuestos ópticamente activos de fórmula general (II'e) en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia (Kocienski P. J., Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Greene, T. W., Wuts P. G. Protective groups in organic synthesis, Wiley Interscience, 3ª Edición 1999) (esquema 23).



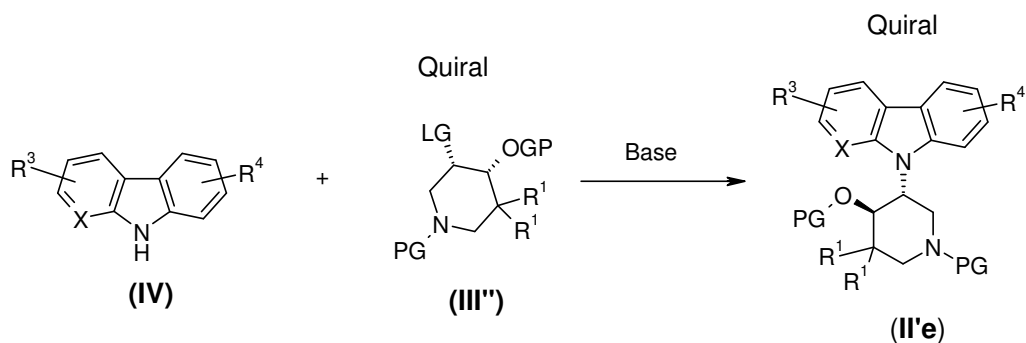
esquema 23

15 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (IIe) para los que R¹ es un átomo de flúor se preparan a partir de un compuesto ópticamente activo de fórmula general (III'), para los que R¹ es un átomo de flúor y un compuesto de fórmula general (IV), usando condiciones de sustitución nucleofílica bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, el reactivo utilizado es NaH, usando un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 24).



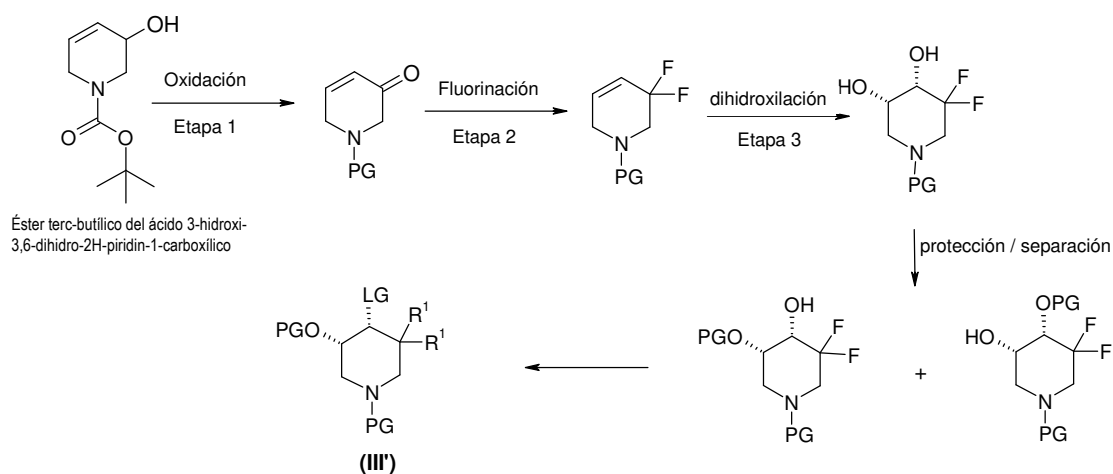
esquema 24

5 Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (II'e) para los que R¹ es un átomo de flúor se preparan a partir de un compuesto ópticamente activo de fórmula general (III''), para los que R¹ es un átomo de flúor y un compuesto de fórmula general (IV), usando condiciones de sustitución nucleofílica bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, el reactivo utilizado es NaH, usando un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, preferiblemente a baja temperatura (esquema 25).



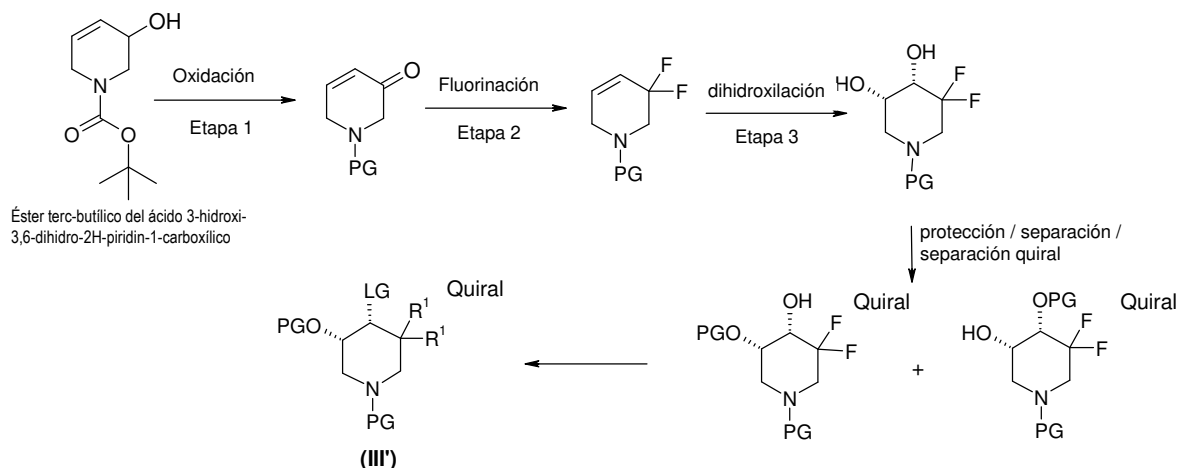
esquema 25

10 Los compuestos de fórmula general (III') y (III'') se obtienen mediante reacciones químicas en 6 etapas según el esquema 26, usando éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como material de partida. Se elige un grupo saliente preferido entre los grupos salientes sulfonatos, como por ejemplo, pero sin limitaciones, nosilato, tosilato, triflato o mesilato (esquema 26).



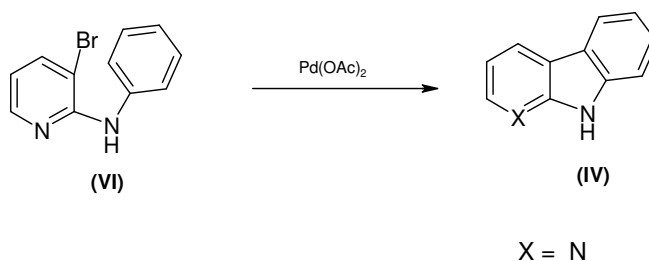
esquema 26

Los compuestos ópticamente activos de fórmula general (III') se obtienen mediante reacciones químicas en 6 etapas según el esquema 27, usando éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como material de partida. Se elige un grupo saliente preferido dentro de los grupos salientes sulfonatos, como por ejemplo, pero sin limitaciones, nosilato, tosilato, triflato o mesilato (esquema 26).



esquema 27

Los compuestos de fórmula general (IV) para los que X = N se preparan mediante reacción catalizada de compuestos de fórmula general (VI), bien conocidos por los expertos en la materia. Típicamente, la reacción se desarrolla en un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, xileno con un catalizador, como por ejemplo, pero sin limitaciones, diacetato de paladio, usando condiciones publicadas en la literatura (Laha, J. K., Petrou, P. Cuny G. C., *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3152-3155) (esquema 28).



esquema 28

Los compuestos que tienen la fórmula general (III) (con R¹ = R² = H), (IV) (con X = C), (V) (con R³ = H y R⁴ = OH), y (VI) están disponibles en el mercado de proveedores como ABCR, Sigma Aldrich, o se preparan utilizando protocolos publicados en la literatura como se menciona en los ejemplos.

El método para la preparación de compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ib), (IIc), (IId), (IV), (III), (IV), (IIc'), (IIc) seleccionadas a continuación:

- 3-Cloro-6-fluoro-9H-carbazol
- Éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido *trans*-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3R,4S)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3S,4R)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido (3R,4S)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico
- Éster terc-butílico del ácido *trans*-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

- Éster terc-butílico del ácido *trans*-3-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
- Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- Sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- Sal clorhidrato de *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- 5 - Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- Sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-4-hidroxi-piperidin-4-ol
- Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- Sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol
- 10 - Sal clorhidrato de 3,6-dicloro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol
- Sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol
- Sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol
- (3*S*,4*S*)-1-Ciclohexil-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-4-Carbazol-9-il-piperidin-3-ol
- 15 - (3*S*,4*S*)-4-Carbazol-9-il-piperidin-3-ol
- 3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo
- 4-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo
- 3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-terc-butilo
- 3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-terc-butilo
- 20 - (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-neopentilpiperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-1-(Ciclopropilmetil)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-ol
- 25 - (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-fenetilpiperidin-4-ol
- *trans*-1-Bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- *trans*-1-Bencil-4-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*R*,4*R*)-1-Bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- 30 - (3*S*,4*S*)-1-Bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- *trans*-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*S*,4*S*)-3-(3,6-Difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Dicloro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Dicloro-9H-carbazol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol
- 35 - *trans*-3-(3,6-bis(Trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol
- *trans*-4-(3,6-bis(Trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*R*,4*R*)-4-(3,6-bis(Trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*S*,4*S*)-4-(3,6-bis(Trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol
- 40 - (3*S*,4*S*)-3-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-4-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*S*,4*S*)-4-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*R*,4*R*)-4-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol
- (3*R*,4*R*)-4-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-ol
- 45 - (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol
- (3*R*,4*R*)-3-(3,6-Dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol

se describen más en particular en los ejemplos.

- 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 alto rendimiento), **l** (litro), **LC** (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), **MS** (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 tetrabutylamonio), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **t** (triplete), **UPLC** (cromatografía líquida de ultra alta resolución).

- Los materiales de partida disponibles en el mercado utilizados en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Sigma-Aldrich-Fluka, siempre que no se indique otra cosa. No obstante, se obtuvieron reactivos

específicos de otros proveedores: 3,6-diclorocarbazol (3B Scientific Corporation), 1-Boc-3,4-epoxipiperidina (Advanced ChemBlocks, Inc.).

Siempre que no se indique otra cosa los datos de RMN, HPLC y MS proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se registraron en:

5 **RMN:** Bruker DPX-300 (300 MHz), usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna.

HPLC: Waters Alliance 2695, columna Waters XBridge C8 3,5 μ m 4,6 $\times$ 50 mm, condiciones: solvente A (H₂O con TFA al 0,1 %), solvente B (ACN con TFA al 0,05 %), gradiente de B al 5 % a B al 100 % durante 8 min, detección UV con PDA Water 996 (230-400 nm).

10 **UPLC:** Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,1 $\times$ 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por MS (detector SQ, modos ESI positivo y negativo, voltaje del cono 30 V). Gradiente de B al 5 % a B al 100 % durante 3 min o gradiente de B al 40 % a B al 100 % durante 3 min.

15 **MD Autoprep:** las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizan en un sistema Fractionlynx de autopurificación dirigida por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD, 19 $\times$ 100 mm o 30 $\times$ 100 mm de 5 μ m, siempre que no se indique otra cosa. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/HCOOH (0,1 %).

La química de **microondas** se realizó en un reactor de microondas en modo simple (Emrys™ Optimiser o Initiator™ Sixty de Biotage, o Explorer de CEM).

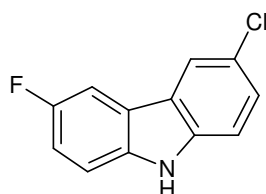
LC/MS: Método: A: TFA al 0,1 % en H₂O, B: TFA al 0,1 % en ACN; flujo: 2,0 ml/min.

20 **Columna:** XBridge C8 (50 $\times$ 4,6 mm; 3,5 μ), modo +ve.

Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Name Batch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00). Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

25 3,6-Difluoro-9H-carbazol se prepara según el protocolo de Bedford, Robin B. *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038-6050.

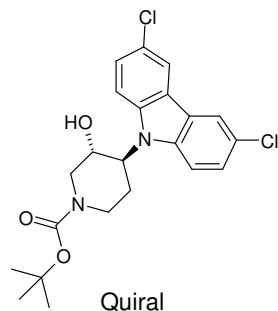
Compuesto intermedio 1: 3-Cloro-6-fluoro-9H-carbazol



30 A una solución en agitación de 3-fluoro-9H-carbazol (12 g; 0,07 mol) en DMF seca (25 ml) se añadió N-clorosuccinimida (10 g; 0,07 mol) en DMF (15 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se detuvo en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido se recristalizó con 5 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H). HPLC 5,16 min (pureza >99 %). LC/MS 6,57 min; 99,8 %; 219,0 ([M+H]⁺).

35 **Procedimiento general A para los compuestos intermedios.**

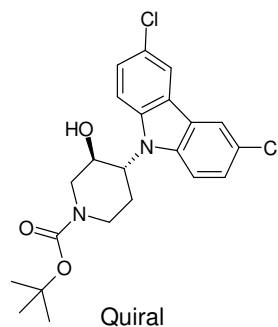
Compuesto intermedio 2: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. A una suspensión de $\text{Cs}(\text{CO}_3)_2$ (48,3 g; 148,2 mmol; 5 equiv) en DMF (350 ml, 50 V) previamente con agitación durante 1 h a 80 °C se añadió 3,6-diclorocarbazol (7,0 g; 29,6 mmol; 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó 1 h a 80 °C, a continuación se añadió 1-Boc-3,4-epoxipiperidina (7,1 g; 35,6 mmol; 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 a 72 h y, a continuación, se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 15 al 50 % en n-heptano). Las dos fracciones resultantes se concentraron a presión reducida para obtener el regioisómero separado, éster terc-butílico del ácido *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. RMN ^1H (DMSO) δ : 8,45 - 8,21 (m, 2H), 7,82 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,35 (m, 2H), 5,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,74 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 3,81 (m, 3H), 3,19 - 2,91 (m, 1H), 2,85 - 2,64 (m, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). HPLC tR 5,65 min (pureza: 94,25 %). UPLC/MS 433,5 ($[\text{M} - \text{H}]^-$).

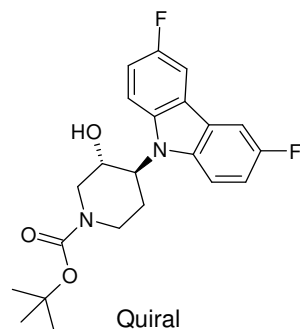
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. El éster terc-butílico del ácido *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (3,17 g; 7,27 mmol) se sometió a separación quiral usando condiciones de SFC (Columna Chiralpak IC; eluyente MeOH al 30 %, caudal 80 ml/min, presión 120 bares, temperatura de 40 °C, concentración de la muestra 10 mg/ml en DCM/MEOH 6/4, tR 1,64 min). La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico como un polvo de color blanco.

Compuesto intermedio 3: Éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



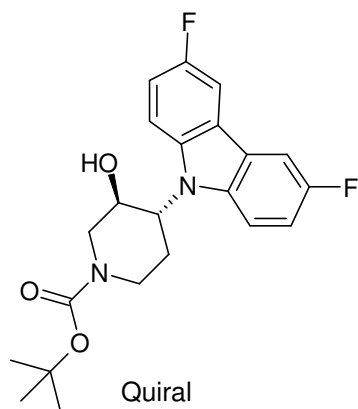
El éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A (separación en SFC: tR 3,60 min).

Compuesto intermedio 4: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



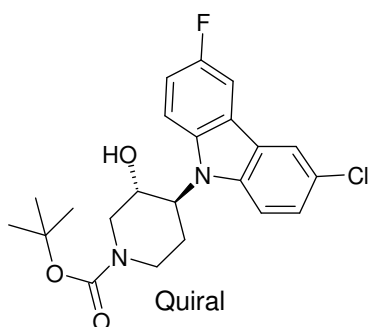
El éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A, usando 3,6-difluorocarbazol (900,0 mg; 4,43 mmol; 1 equiv.) y una columna Chiralpak IA (separación en SFC: tR 1,49 min).

5 **Compuesto intermedio 5: Éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico**



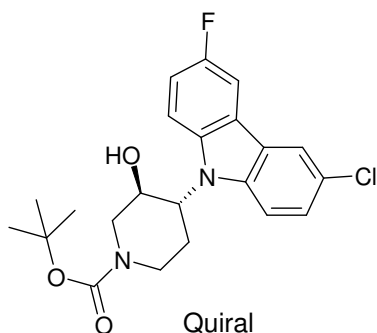
El éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A, usando 3,6-difluorocarbazol (900,0 mg; 4,43 mmol, 1 equiv.) y una columna Chiralpak IA (separación en SFC: tR 2,07 min).

10 **Compuesto intermedio 6: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico**



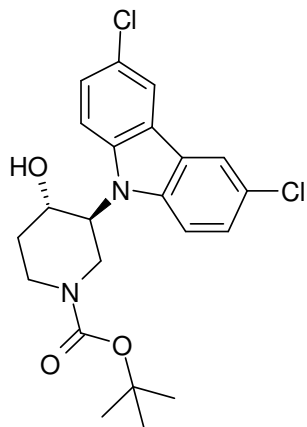
15 El éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A, usando 3-cloro-6-difluorocarbazol (1,0 g; 4,55 mmol; 1 equiv.) y una columna Chiralpak IA (separación en SFC: tR 1,36 min).

Compuesto intermedio 8: Éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



El éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A, usando 3-cloro-6-fluorocarbazol (1,0 g; 4,55 mmol; 1 equiv.) y una columna Chiralpak IA (separación en SFC: tR 2,33 min).

5 **Compuesto intermedio 9: Éster terc-butílico del ácido *trans*-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico**

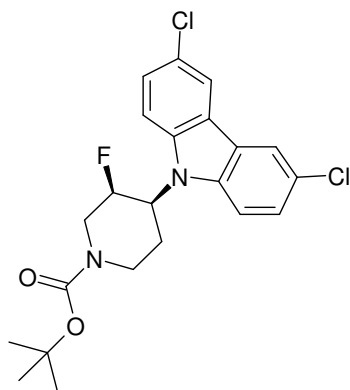


El éster terc-butílico del ácido *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco, según el procedimiento general A, usando 3,6-diclorocarbazol (7,0 g; 29,6 mmol; 1 equiv.).

Procedimiento general B para los compuestos intermedios

10 **Compuesto intermedio 10: Éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico**

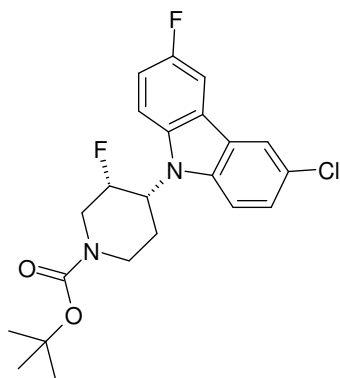
Quiral



15 A una solución del compuesto intermedio 2 (90,0 mg; 0,21 mmol; 1 equiv.) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro, 95 % (43,3 mg; 0,27 mmol; 1,3 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 h y se dejó atemperar hasta TA. La reacción se detuvo añadiendo una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se diluyó con DCM (10 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida para obtener el éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico como un polvo de color blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

20 **Compuesto intermedio 11: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico**

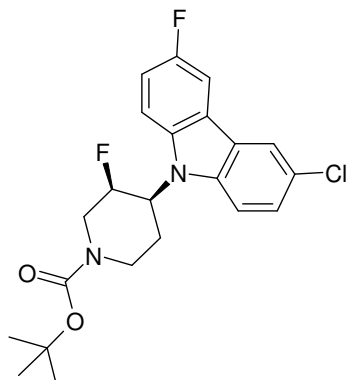
Quiral



El éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general B usando el compuesto intermedio 8 como material de partida.

5 **Compuesto intermedio 12: Éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico**

Quiral

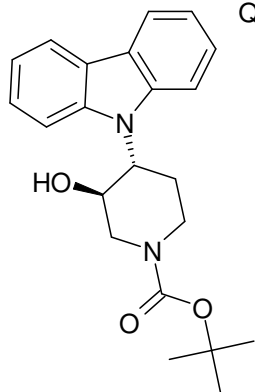


El éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general B usando el compuesto intermedio 7 como material de partida.

10

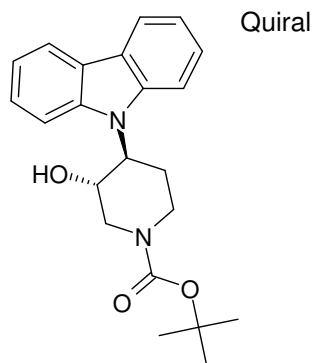
Compuesto intermedio 13: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-carbazol-9-il-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Quiral



El éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-carbazol-9-il-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento A usando carbazol como material de partida.

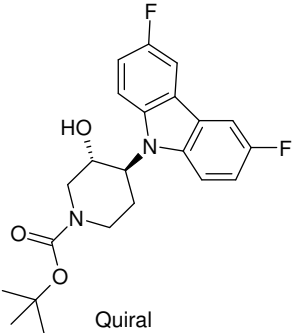
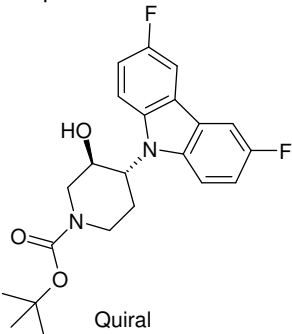
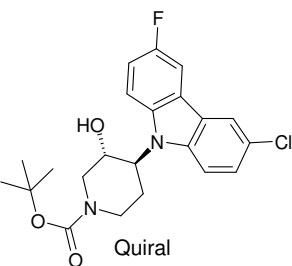
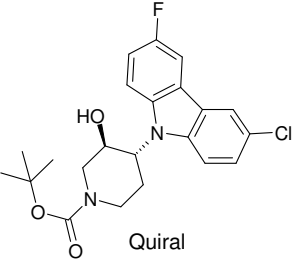
Compuesto intermedio 14: Éster terc-butílico del ácido (3*S*,4*S*)-4-carbazol-9-il-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

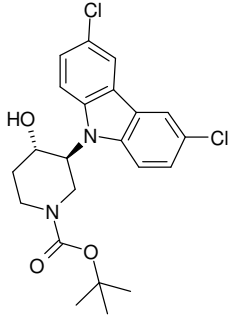
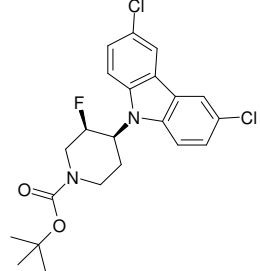
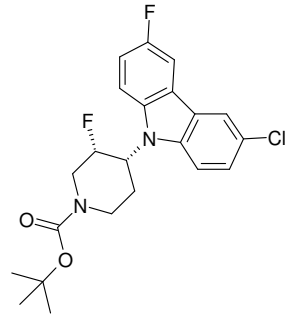
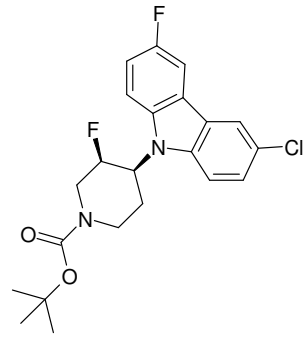


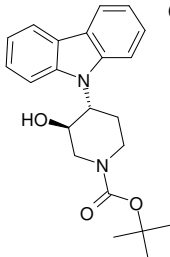
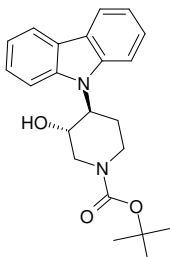
5

El éster terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*)-4-carbazol-9-il-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general A usando carbazol como material de partida.

Compuestos intermedios	RMN ¹ H	HPLC	UPLC/MS
Compuesto intermedio 2 Quiral	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 - 8,21 (m, 2H), 7,83 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,34 (m, 2H), 5,20 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,47 (m, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,15 - 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,28 (m, 1H), 1,97 - 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)	tR 5,65 min (pureza: 96,5 %)	493,3 ([M+CH ₃ COO] ⁻)
Compuesto intermedio 3 Quiral	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 - 8,21 (m, 2H), 7,83 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,34 (m, 2H), 5,20 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,47 (m, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,15 - 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,28 (m, 1H), 1,97 - 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).	tR 5,65 min (pureza: 96,5 %)	493,3 ([M+CH ₃ COO] ⁻)

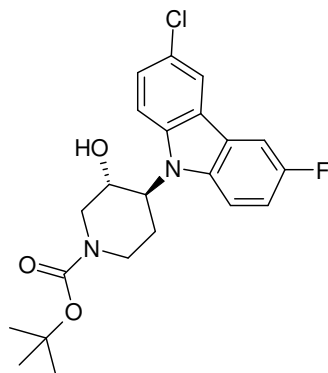
Compuesto intermedio 4  Quiral	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (sa, 2H), 7,30 (sa, 2H), 5,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,02 (sa, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,48 – 2,23 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)	tR 5,12 min (pureza: 99,4 %)	403,2 ([M+H]$^+$)
Compuesto intermedio 5  Quiral	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (sa, 2H), 7,30 (sa, 2H), 5,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,02 (sa, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,48 – 2,23 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)	tR 5,08 min (pureza: 99,4 %)	403,1 ([M+H]$^+$)
Compuesto intermedio 7  Quiral	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,31 (sa, 1H), 8,09 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (sa, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 1H), 5,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,02 (sa, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,45 – 2,21 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)	tR 5,34 min (pureza: 96,6 %)	477,5 ([M+CH$_3$COO]$^-$)
Compuesto intermedio 8  Quiral	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,31 (sa, 1H), 8,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,69 (sa, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,47 (m, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 3,96 (m, 1H), 3,03 (sa, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,46 – 2,22 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H)	tR 5,33 min (pureza: 97,2 %)	477,5 ([M+CH$_3$COO]$^-$)

Compuesto intermedio 9 	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,36 (sa, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (sa, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 2H), 4,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 1H), 4,15 - 3,85 (m, 1H), 3,66 (sa, 1H), 3,16 (sa, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)	tR 5,54 min (pureza: 85,5 %)	433,5 ([M-H]$^-$)
Compuesto intermedio 10 Quiral 		tR 6,20 min (pureza: 98,4 %)	438,7 ([M+H]$^+$)
Compuesto intermedio 11 Quiral 	RMN ^1H (CDCl$_3$) δ 7,71 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 7,21 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 5,44 - 5,24 (m, 0,5H), 5,24 - 5,04 (m, 0,5H), 4,80 - 4,48 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,09 - 2,83 (m, 2H), 2,66 (cd, J = 12,9, 4,8 Hz, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,55 (s, 9H)	tR 5,89 min (pureza: 99,1 %)	479,6 ([M+CH$_3$COO]$^-$)
Compuesto intermedio 12 Quiral 	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,45 - 5,29 (m, 1H), 5,29 - 5,02 (m, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 4,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,23 - 2,95 (m, 2H), 1,94 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H)	tR 5,92 min (pureza: 98,1 %)	479,5 ([M+CH$_3$COO]$^-$)

Compuesto intermedio 13 Quiral 	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21-8,09 (m, 2H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 2H), 5,16 (d, <i>J</i> = 5,16 Hz, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).	tR 6,7 min, (pureza: 98,1 %)	367,0 [(M+H)]⁺
Compuesto intermedio 14 Quiral 	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8,22-8,09 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,36 Hz, 2H), 5,16 (d, <i>J</i> = 5,16 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,33-3,15 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).	tR 6,6 min, (pureza: 97,4 %)	367,0 [(M+H)]⁺

Procedimiento general C para los ejemplos 1 y 2

Ejemplo 1: Éster terc-butilico del ácido *trans*-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



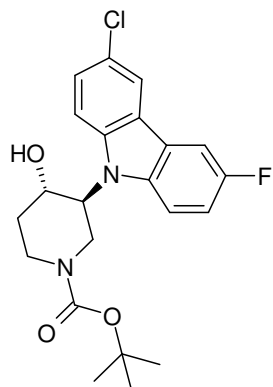
5

A una suspensión de Cs(CO₃)₂ (48,3 g; 148,2 mmol; 5 equiv.) en DMF (350 ml; 50 V) previamente con agitación durante 1 h a 80 °C se añadió 3-cloro-6-fluorocarbazol (1,0 mg; 4,55 mmol; 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó 1 h a 80 °C, a continuación se añadió 1-Boc-3,4-epoxipiperidina (906 mg; 4,55 mmol; 1 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 a 72 h y, a continuación, se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 15 al 50 % en n-heptano). Las dos fracciones resultantes se concentraron a presión reducida para obtener el regioisómero separado, éster terc-butilico del ácido *trans*-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico como un polvo de color blanco.

10

Ejemplo 2: Éster terc-butilico del ácido *trans*-3-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

15

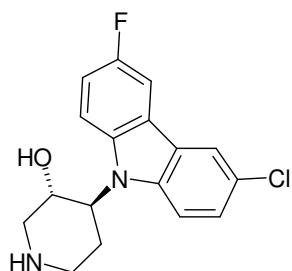


El éster terc-butílico del ácido *trans*-3-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general C, usando 3-cloro-6-fluorocarbazol.

Procedimiento general D para los ejemplos 3 a 16

5 Ejemplo 3: Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol.

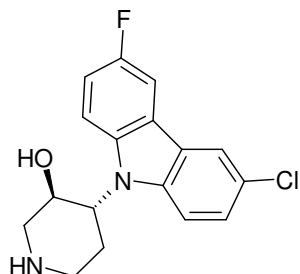
ChiraQuiral



A una solución del compuesto intermedio 7 (150 mg; 0,36 mmol; 1 equiv.) en MeOH (5 ml) se añadió una solución de HCl (4 M; 1,34 ml; 5,37 mmol; 15 equiv.) en dioxano. La reacción se agitó a TA durante 5 h, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol (120 mg; 0,34 mmol; 94,4 %) como un polvo de color blanco.

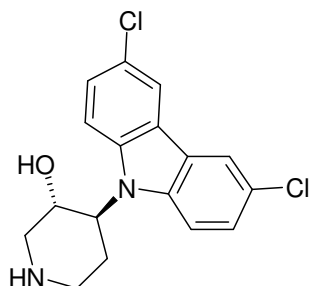
Ejemplo 4: Sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol

Quiral



El clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3-cloro-6-fluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol (127 mg; 0,34 mmol; 94,3 %) se obtuvo como un polvo de color blanco siguiendo el procedimiento general D.

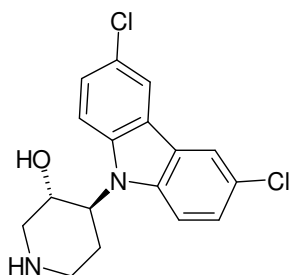
15 Ejemplo 5: Sal clorhidrato de *trans*-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol



5 A una suspensión de $\text{Cs}(\text{CO}_3)_2$ (1584,03 mg; 4,86 mmol; 5,74 equiv.) en DMF (11,00 ml) con agitación durante 1 h a 80 °C se añadió 3,6-dicloro-9H-carbazol (200,00 mg; 0,85 mmol; 1,00 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C y, a continuación, se añadió éster terc-butílico del ácido 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (202,54 mg; 1,02 mmol; 1,20 eq.). La mezcla se agitó 15 h a 80 °C, a continuación la reacción se enfrió hasta TA y se filtró. El solvente se evaporó y la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (AE 15 al 35 % en heptano). A continuación, la primera fracción se concentró bajo presión reducida y el polvo resultante se agitó a TA en una solución de HCl (1,25 N en MeOH, 5 ml) para obtener la sal clorhidrato de trans-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-yl)-piperidin-3-ol como un polvo de color blanco.

10 **Ejemplo 6: Sal clorhidrato de (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol**

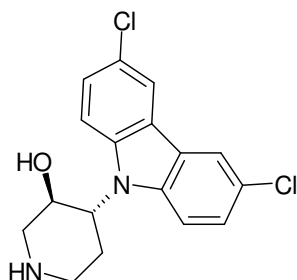
Quiral



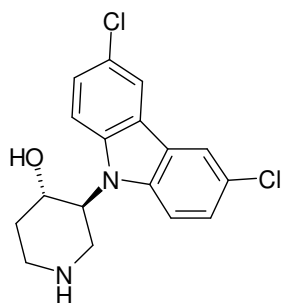
El clorhidrato de (3S,4S)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol se obtuvo como un polvo de color blanco siguiendo el procedimiento general D.

Ejemplo 7: Sal clorhidrato de (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol

Quiral



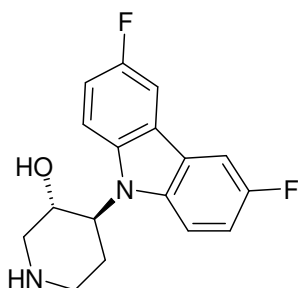
15 La sal clorhidrato de (3R,4R)-4-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol (900 mg; 81,1 %) se obtuvo como un polvo de color blanco siguiendo el procedimiento general D.

Ejemplo 8: Sal clorhidrato de *trans*-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-4-hidroxi-piperidin-4-ol

La sal clorhidrato de *trans*-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-4-hidroxi-piperidin-4-ol se obtuvo como un polvo de color blanco siguiendo el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 9.

5 Ejemplo 9: Sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol

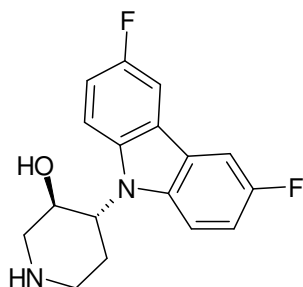
Quiral



La sal clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol (115,00 mg; 91 %) se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 4.

10 Ejemplo 10: Sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol

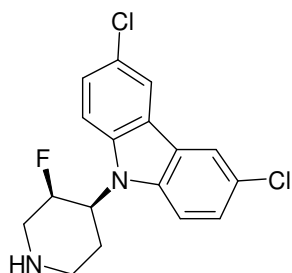
Quiral



La sal clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(3,6-difluoro-carbazol-9-il)-piperidin-3-ol (120 mg, 95 %) se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 5.

Ejemplo 11: Sal clorhidrato de 3,6-dicloro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol

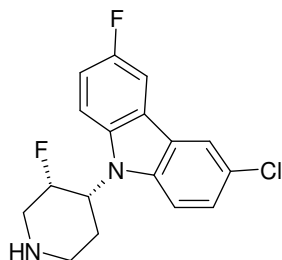
Quiral



La sal clorhidrato de 3,6-dicloro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol (12 mg, 70 %) se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 10.

5 Ejemplo 12: Sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol

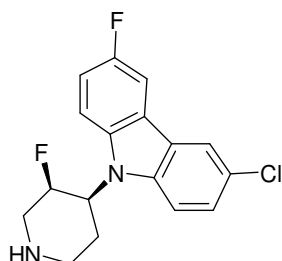
Quiral



La sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 11.

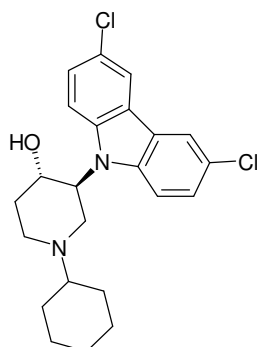
Ejemplo 13: Sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol

Quiral

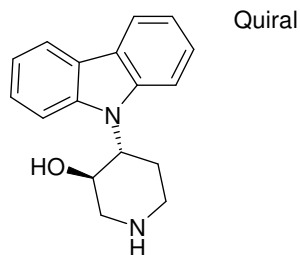


10

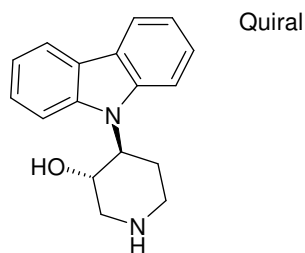
La sal clorhidrato de 3-cloro-6-fluoro-9-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-piperidin-4-il)-9H-carbazol (30 mg, 79 %) se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 12.

Ejemplo 14: (3S,4S)-1-Ciclohexil-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-4-ol

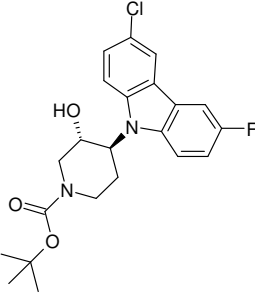
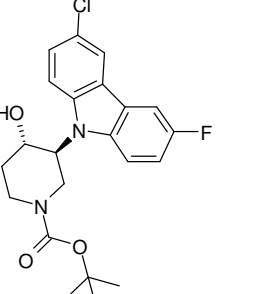
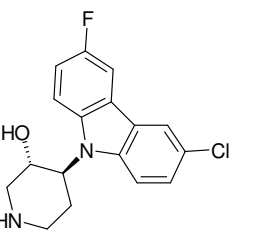
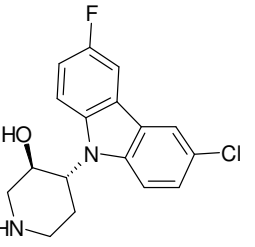
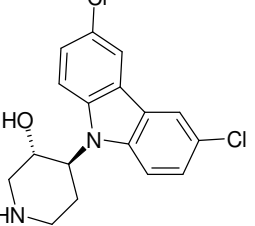
5 A una solución de (3S,4S)-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-piperidin-4-ol (ejemplo 9) (20,00 mg; 0,06 mmol; 1,00 eq.) en DCM (1,00 ml; 15,66 mmol; 262,48 eq.) se añadió ciclohexanona (0,01 ml; 0,06 mmol; 1,00 eq.) y triacetoxiborohidruro sódico (18,97 mg; 0,09 mmol; 1,50 eq.). La reacción se agitó a TA durante 15 h. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA 0 a 100 % en heptano) para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (20 mg, 80 %).

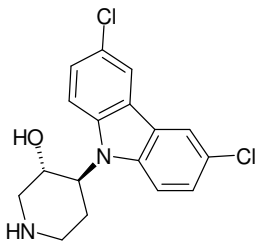
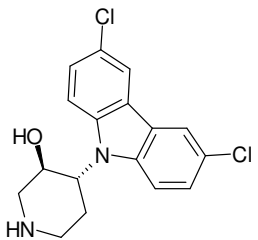
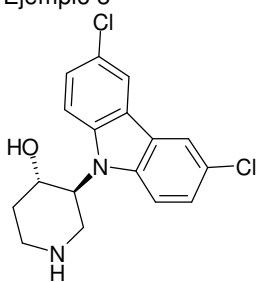
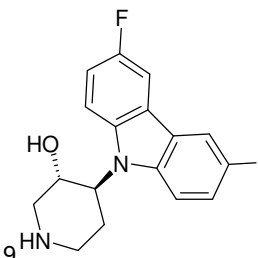
Ejemplo 15: Sal clorhidrato de (3R,4R)-4-carbazol-9-il-piperidin-3-ol

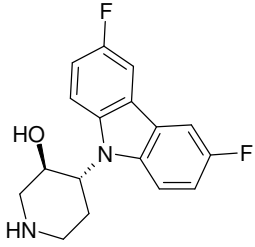
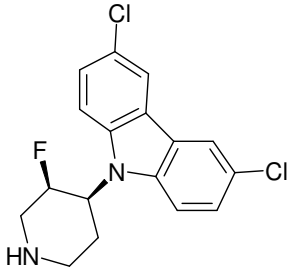
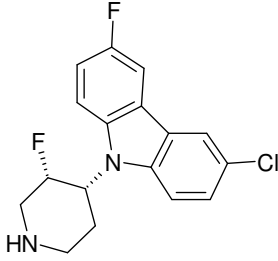
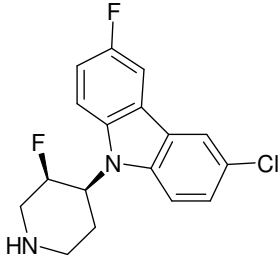
10 La sal clorhidrato de (3R,4R)-4-carbazol-9-il-piperidin-3-ol se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 13.

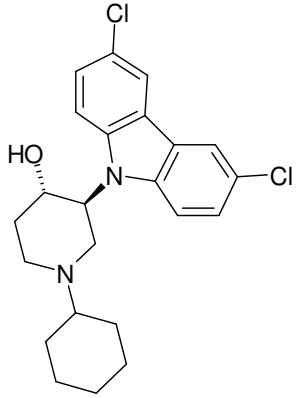
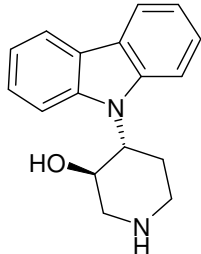
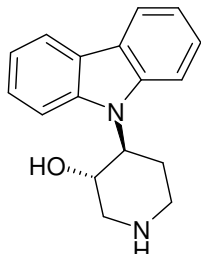
Ejemplo 16: Sal clorhidrato de (3S,4S)-4-carbazol-9-il-piperidin-3-ol

15 La sal clorhidrato de (3S,4S)-4-carbazol-9-il-piperidin-3-ol (261 mg; 70 %) se obtuvo como un polvo de color blanco según el procedimiento general D usando el compuesto intermedio 14.

Compuesto	Rendimiento	RMN ¹ H	HPLC	UPLC/MS
Ejemplo 1 		RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,31 (sa, 1H), 8,09 (sa, 1H), 7,84 – 7,59 (m, 2H), 7,54 – 7,19 (m, 2H), 5,19 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,76 – 4,51 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,02 (sa, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).	tR 5,38 min (pureza: 99,6 %)	477,0 ([M+(CH₃CO₂)])⁺
Ejemplo 2 		RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,32 (sa, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,54 – 7,22 (m, 2H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,64 – 4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 1H), 4,15 – 3,79 (m, 2H), 3,65 (sa, 1H), 3,16 (sa, 1H), 2,19 – 1,94 (m, 1H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).	tR 5,29 min (pureza: 98,8 %)	477,0 ([M+(CH₃CO₂)])⁺
Ejemplo 3 Quiral 	94,4 %	RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (sa, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,19 – 7,89 (m, 1H), 7,86 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,18 (m, 1H), 5,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,99 – 4,43 (m, 2H), 3,68 – 3,41 (m, 2H), 3,24 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,62 (m, 2H), 2,00 (d, J = 13,5 Hz, 1H)	tR 3,24 min (pureza: 99,7 %)	319,3 ([M+H]⁺)
Ejemplo 4 Quiral 	94,3 %	RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,17 (sa, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,16 – 7,86 (m, 1H), 7,71 (sa, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 1H), 5,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 – 4,46 (m, 2H), 3,58 – 3,39 (m, 2H), 3,26 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,66 (m, 2H), 2,11 – 1,83 (m, 1H)	tR 3,23 min (pureza: 99,8 %)	319,4 ([M+H]⁺)
Ejemplo 5 		RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,35 (sa, 2H), 7,70 (sa, 2H), 7,46 (sa, 2H), 5,20 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,38 – 3,95 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,27 – 2,86 (m, 1H), 2,74 (sa, 1H), 2,46 – 2,27 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)	tR 3,42 min (pureza: 96,4 %)	335,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 6 Quiral 		RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,88 (sa, 1H), 9,34 (sa, 1H), 8,54 - 8,25 (m, 2H), 8,25 - 8,02 (m, 1H), 7,82 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,33 (m, 2H), 5,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,61 (m, 2H), 3,60 - 3,28 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 3,05 - 2,71 (m, 2H), 2,15 - 1,75 (m, 1H)	tR 3,42 min (pureza: 96,4 %)	335,2 ([M+H]$^+$)
Ejemplo 7 Quiral 	81,1 %	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,85 (sa, 1H), 9,31 (sa, 1H), 8,54 - 8,20 (m, 2H), 8,20 - 7,97 (m, 1H), 7,88 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,28 (m, 2H), 5,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,54 (m, 2H), 3,63 - 3,31 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 1H), 3,05 - 2,71 (m, 2H), 2,13 - 1,82 (m, 1H)	tR 3,43 min (pureza 99,1 %)	335,2 ([M+H]$^+$)
Ejemplo 8 		RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 52,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,61 - 4,23 (m, 2H), 3,35 (s, 0H), 3,07 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 1H) UPLC/MS: (máx. absor.) 96 %; tR (min) % de área BPM 1,44 95,95 376,2, 393,3.	tR 3,06 min (pureza 89,1 %)	335,2 ([M+H]$^+$)
Ejemplo 9 Quiral 	91 %	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,18 (sa, 1H), 8,35 - 7,87 (m, 4H), 7,69 (sa, 1H), 7,35 (td, J = 9,0, 3,0 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,95 - 4,40 (m, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 1H), 2,97 - 2,70 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H)	tR 2,98 min (pureza 99,8 %)	303,2 ([M+H]$^+$)

Ejemplo 10 Quiral 	95 %	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,18 (sa, 1H), 8,35 – 7,87 (m, 4H), 7,69 (sa, 1H), 7,35 (td, J = 9,0, 3,0 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,95 – 4,40 (m, 2H), 3,55 – 3,38 (m, 2H), 3,27 – 3,07 (m, 1H), 2,97 – 2,70 (m, 2H), 2,08 – 1,92 (m, 1H)	tR 2,98 min (pureza 99,7 %)	303,2 ([M+H] $^+$)
Ejemplo 11 Quiral 	70 %		tR 3,88 min (pureza 97,5 %)	337,3 ([M+H] $^+$)
Ejemplo 12 Quiral 		RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,76 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,82 (sa, 2H), 7,62 – 7,46 (m, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 5,97 – 5,76 (m, 0,5 H), 5,76 – 5,57 (m, 0,5 H), 5,48 – 5,21 (m, 1H), 3,96 – 3,73 (m, 1H), 3,51 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,08 – 2,80 (m, 1H), 2,25 – 1,95 (m, 1H)	tR 3,61 min (pureza 98,3 %)	321,3 ([M+H] $^+$)
Ejemplo 13 Quiral 	79 %	RMN ^1H v 9,46 (sa, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 – 7,63 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,91 – 5,70 (m, 0,5 H), 5,70 – 5,51 (m, 0,5 H), 5,46 – 5,16 (m, 1H), 3,97 – 3,74 (m, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 1H), 3,01 – 2,74 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,7 Hz, 1H)	tR 3,63 min (pureza 93,5 %)	379,2 ([M+(CH ₃ CO ₂)] $^+$)

Ejemplo 14 	80 %	RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 - 7,29 (m, 3H), 4,78 - 4,37 (m, 2H), 3,29 - 2,93 (m, 3H), 2,69 - 2,34 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 1,70 (m, 8H), 1,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,46 - 0,94 (m, 5H)	tR 3,93 min (pureza: 94,9 %)	417,2 [(M+H) ⁺]
Ejemplo 15 Quiral 		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,59 (sa, 1H), 9,14 (sa, 1H), 8,21-8,10 (m, 2H), 8,08-7,92 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,16 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,16 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H).	tR 4,9 min (pureza: 98,5 %)	267,0 [(M+H) ⁺]
Ejemplo 16 Quiral 	70 %	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (sa, 1H), 9,11 (sa, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,09-7,94 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,16 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 2H), 1,96 (d, J = 12,56 Hz, 1H).	tR 4,9 min (pureza: 94,2 %)	267,0 [(M+H) ⁺]

Como ejemplos adicionales, los compuestos n.º 41 a 70 se sintetizaron y analizaron utilizando los siguientes métodos y procedimientos:

Análisis por LC/MS:

5 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 positivo y negativo.

Método B:

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

10 Columna: Atlantis dC18 (50 × 4,6 mm-5 μm) modo positivo y negativo.

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

Análisis por CG/MS:

Método A:

5 AcqMethod DB5MS_SPLITTER1.M

Método B:

AcqMethod HP-1MS

Análisis por HPLC:

Método A:

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

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

Método B:

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

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

15 **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)

HPLC QUIRAL:

Método A:

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

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

Método B:

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

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

25 **Método C:**

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

Columna: PHENOMENEX LUX CELULOSA-4 (250 × 4,6 mm -5µ)

Método D:

Método: fase móvil A: DEA al 0,1 % en HEXANO:IP (90:10)

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

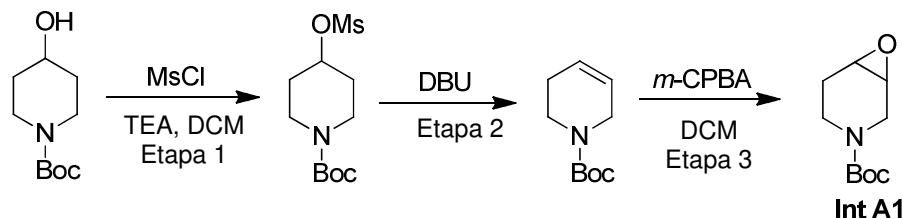
Método E:

Método: Fase móvil A: HEXANO:ETANOL (95:05)

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

Int A1:

Síntesis de 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo



5

Etapa 1: A una solución que contiene 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,0 g; 124 mmol) y trietilamina (18,86 g; 186 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (15,6 g; 136 mmol) gota a gota. Una vez completada adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto mesilato (33,0 g; 96,2 %) como un sólido de color marrón.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ, 4,85-4,90 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,93-1,98 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2: Se calentó éster *terc*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (25,0 g; 89 mmol) en DBU (50 ml) a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución de bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto reducido (15,0 g; 92 %) como un aceite de color marrón.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,81 (sa, 1H), 5,65 (sa, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,47 (t, *J* = 7,84 Hz, 2H), 2,12 (sa, 2H), 1,46 (s, 9H).

20

Etapa 3: Se añadió una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (21,18 g; 122,7 mmol) en diclorometano (150 ml) a una solución de *N*-*tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahidropiridina (15,0 g; 81,8 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se filtró, y el solvente se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 60-120 mesh para obtener el compuesto del título **Int A1** (13,0 g; 80 %).

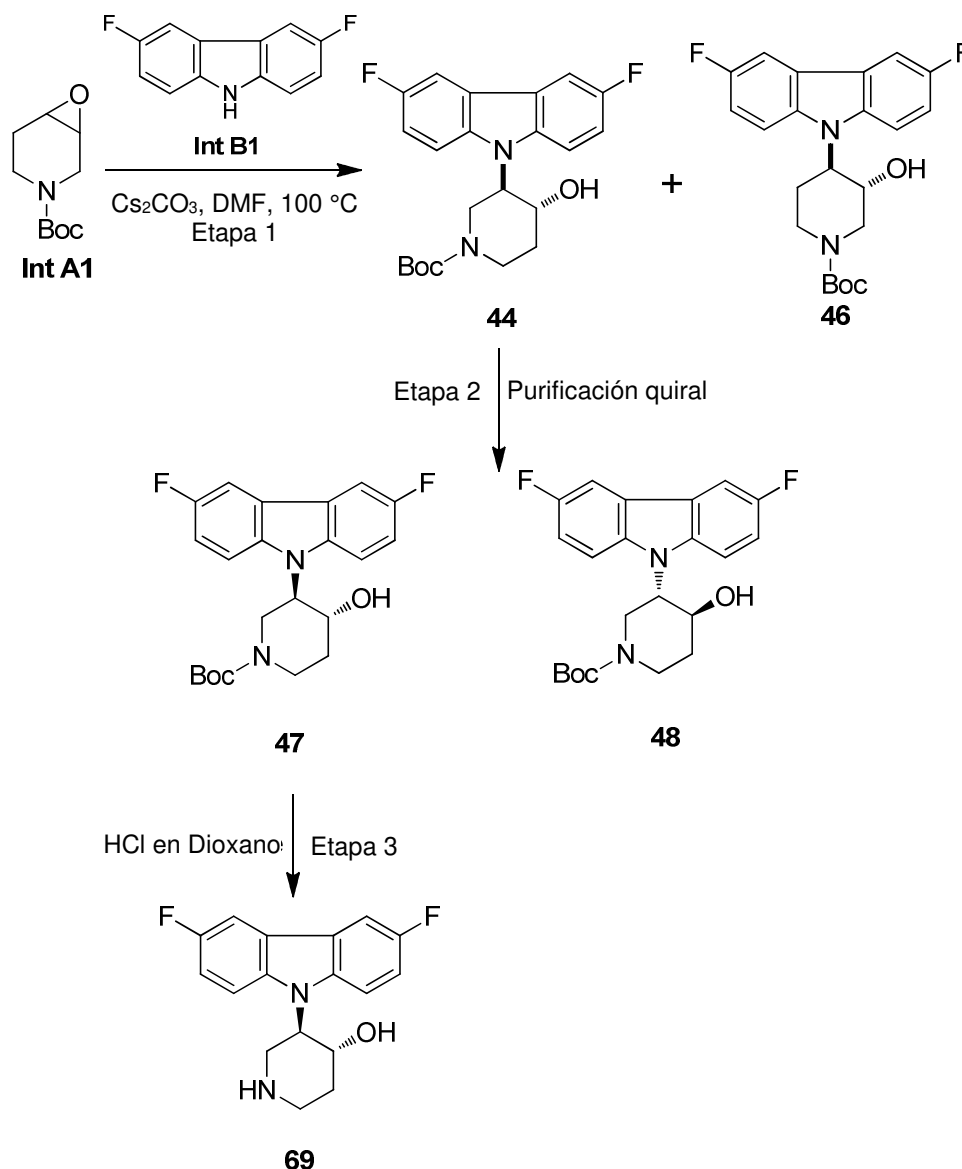
25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,93 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,30 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 1,88-1,89 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Se prepara 3,6-difluoro-9*H*-carbazol **Int B1** según el protocolo de Bedford, Robin B. *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038-6050.

30

Síntesis del **COMPUESTO N.º 44**, **COMPUESTO N.º 46**, **COMPUESTO N.º 47**, **COMPUESTO N.º 48**, **COMPUESTO N.º 69**:



COMPUESTO N.º 44: 3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo

5 **COMPUESTO N.º 46**: 4-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo

COMPUESTO N.º 47: 3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo

COMPUESTO N.º 48: 3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butilo

COMPUESTO N.º 69: (3R,4R)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

10 **Etapa 1**: A una solución en agitación de 3,6-difluoro-9H-carbazol **Int B1** (1,0 g; 4,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se añadió carbonato de cesio (2,49 g; 7,6 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1h, se añadió **Int A1** (0,82 g; 4,1 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 100 °C durante 18 h. Una vez completada, la masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró y los regiosómeros se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) (**compuesto N.º 46**) que era el regiosómero 1 (0,65 g; 32,8 %) y como

15 elución 2 (**compuesto N.º 44**) que era el regiosómero 2 (0,58 g; 29,2 %).

COMPUESTO N.º 46:**LC/MS:** (método B) 344,0 (M+H), tR: 6,6 min; 99,19 % (máx.)**HPLC:** (método C), tR: 7,0 min; 99,50 % (máx.)

5 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00-8,02 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 4,01 - 4,20 (m, 3H), 2,71 (sa, 2H), 1,83-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

COMPUESTO N.º 44:**LC/MS:** (método B) 344,0 (M+H), tR: 6,6 min; 99,80 % (máx.)**HPLC:** (método C), tR: 6,99 min; 99,58 % (máx.)

10 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, *J* = 7,86 Hz, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (sa, 2H), 4,93 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,51 (m, 1H), 4,30 - 4,33 (m, 1H), 3,96 (sa, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,15 (sa, 2H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,24 (s, 9H).

COMPUESTO N.º 47 Y COMPUESTO N.º 48:

El regioisómero 2 **compuesto N.º 44** se sometió a purificación preparativa quiral usando el método A y se obtuvieron 0,25 g de isómero 1 (**compuesto N.º 47**) y 0,25 g de isómero 2 (**compuesto N.º 48**).

15 COMPUESTO N.º 47 (isómero 1):**LC/MS:** (método C) 403 (M+H), tR: 3,57 min; 99,02 % (máx.)**HPLC:** (método B), tR: 15,81 min; 98,37 % (máx.)**HPLC QUIRAL:** (método B), tR: 10,83 min; 99,86 % (máx.)

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (sa, 1H), 4,94 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (sa, 2H), 3,64 (sa, 1H), 3,15 (sa, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H), 1,51 - 1,57 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

COMPUESTO N.º 48 (isómero 2):**LC/MS:** (método C) 403 (M+H), tR: 3,57 min; 99,12 % (máx.)**HPLC:** (método B), tR: 15,82 min; 99,86 % (máx.)25 **HPLC QUIRAL:** (método B), tR: 13,96 min; 88,63 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 (sa, 1H), 4,93-4,95 (m, 1H), 4,46 - 4,54 (m, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 2H), 3,63 (sa, 1H), 3,12 (sa, 1H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,51 - 1,58 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

COMPUESTO N.º 69:

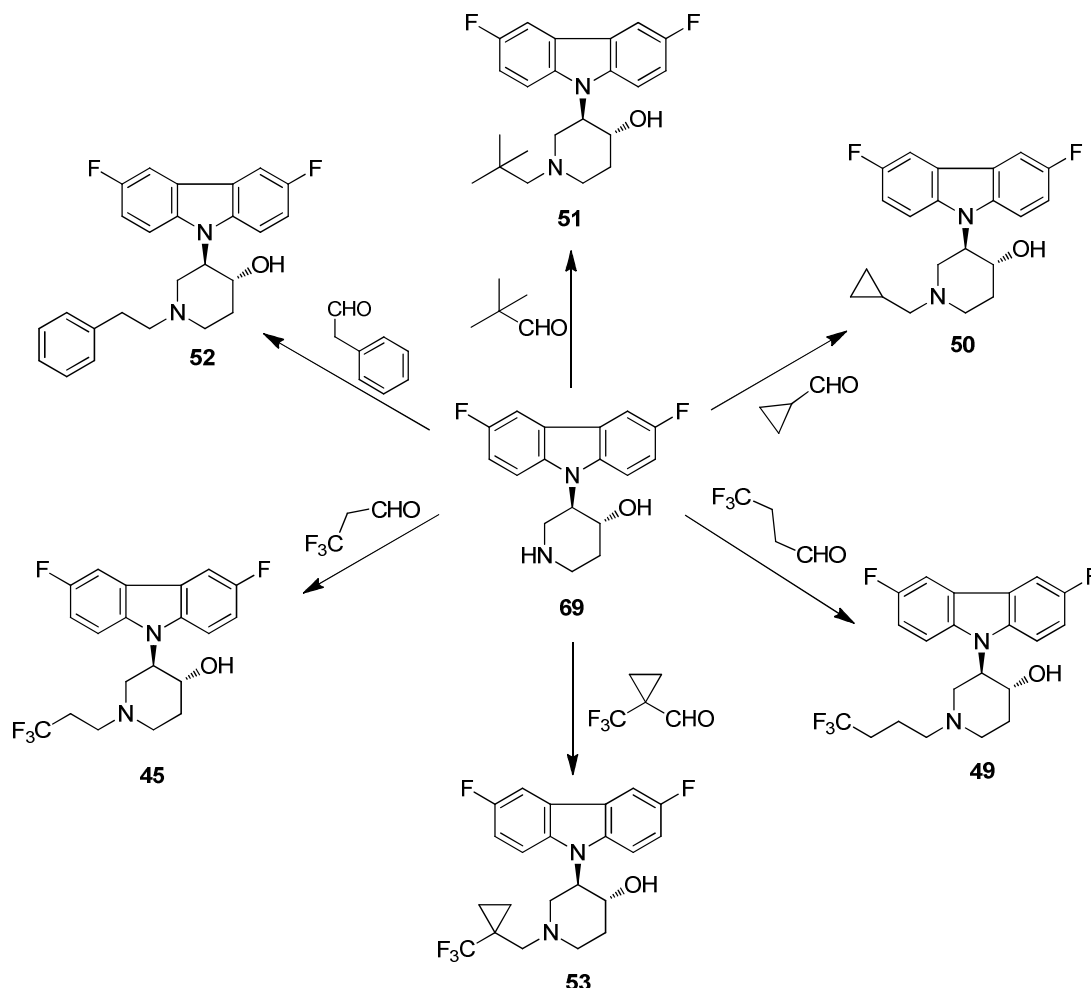
30 A una solución en agitación del **compuesto N.º 47** (isómero 1) (0,09 g) en dioxano, se añadió HCl en dioxano tras enfriar a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el dioxano y se lavó con éter dietílico para obtener el **compuesto N.º 69** con una sal de HCl (0,073 g; 93 %).

LC/MS: (método B) 303 (M+H), tR: 2,18 min; 99,54 % (máx.)35 **HPLC:** (método B), tR: 8,73 min; 99,34 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,29 (s, 2H), 8,01-8,06 (m, 3H), (m, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,87 - 4,94 (m, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 3H), 2,17 - 2,19 (m, 1H), 1,87 - 1,92 (m, 1H).

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

5 **Síntesis del COMPUESTO N.º 49, COMPUESTO N.º 50, COMPUESTO N.º 51, COMPUESTO N.º 52, COMPUESTO N.º 53, COMPUESTO N.º 45:**



COMPUESTO N.º 51: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-neopentilpiperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 50: (3*R*,4*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

10 **COMPUESTO N.º 49:** (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 53: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 45: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 52: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)-1-fenetilpiperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 49:

15 A la solución en agitación del **compuesto N.º 69** (0,04 g; 0,13 mmol) y 4,4,4-trifluorobutilaldehído (20,02 mg; 0,16 mmol) en metanol (1 ml) se añadió una gota de ácido acético y resina de cianoborohidruro sódico (capacidad de carga: 2,4 mmol/g; 0,082 g; 0,199 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un relleno de jeringa, se lavó con metanol, se

concentró y se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 mesh para obtener el **compuesto N.º 49** (0,03 g; 55 %).

LC/MS: (método B) 413 (M+H), tR: 2,64 min; 99,67 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 11,29 min; 99,78 % (máx.)

- 5 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, *J* = 8,71 Hz, 1H), 7,62 (sa, 1H), 7,82 (sa, 1H), 7,27 (sa, 2H), 4,83 (d, *J* = 5,63 Hz, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 8,19 Hz, 3H), 2,34 - 2,66 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 3H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,58 - 1,71 (m, 3H).

Se siguió el mismo protocolo para todos los compuestos cuya síntesis implicaba una aminación reductora.

COMPUESTO N.º 50: (0,03 g; 63,8 %).

- 10 **LC/MS:** (método B) 357 (M+H), tR: 2,49 min; 97,57 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,70 min; 99,67 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,94 - 8,09 (m, 2H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 1H), 7,18 - 7,37 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,49 (m, 1H), 4,32 - 4,36 (m, 1H), 3,01 - 3,04 (m, 2H), 2,88 - 2,91 (m, 1H), 2,26 - 2,48 (m, 3H), 1,99 - 2,03 (m, 1H), 1,67 - 1,70 (m, 1H), 0,83 - 0,88 (m, 1H), 0,38 - 0,43 (m, 2H), 0,01-0,05 (m, 2H).

- 15 COMPUESTO N.º 51: (0,02 g; 40,5 %).

LC/MS: (método B) 373 (M+H), tR: 2,59 min; 98,95 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 11,17 min; 98,56 % (máx.)

- 20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 - 8,03 (m, 2H), 7,81 - 7,82 (m, 1H), 7,56 - 7,58 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 4,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 1H), 4,30 - 4,36 (m, 1H), 3,16 - 3,22 (m, 1H), 2,74 - 2,80 (m, 2H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 0,84 (s, 9H).

COMPUESTO N.º 52: (0,04 g; 75 %).

LC/MS: (método B) 407 (M+H), tR: 2,73 min; 94,07 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 11,65 min; 96,00 % (máx.)

- 25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,61 (sa, 1H), 7,82 (sa, 1H), 8,03 (sa, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 6H), 4,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 2,91- 3,00 (m, 3H), 2,73 - 2,88 (m, 2H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 1,98 - 2,03 (m, 1H), 1,67 - 1,70 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 45: (0,03 g; 60 %).

LC/MS: (método B) 399 (M+H), tR: 2,64 min; 95,45 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,05 min; 97,33 % (máx.)

- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,94 (sa, 1H), 8,03 (sa, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,57 (sa, 1H), 7,28 (sa, 1H), 4,85-4,86 (m, 1H), 4,37-4,56 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H).

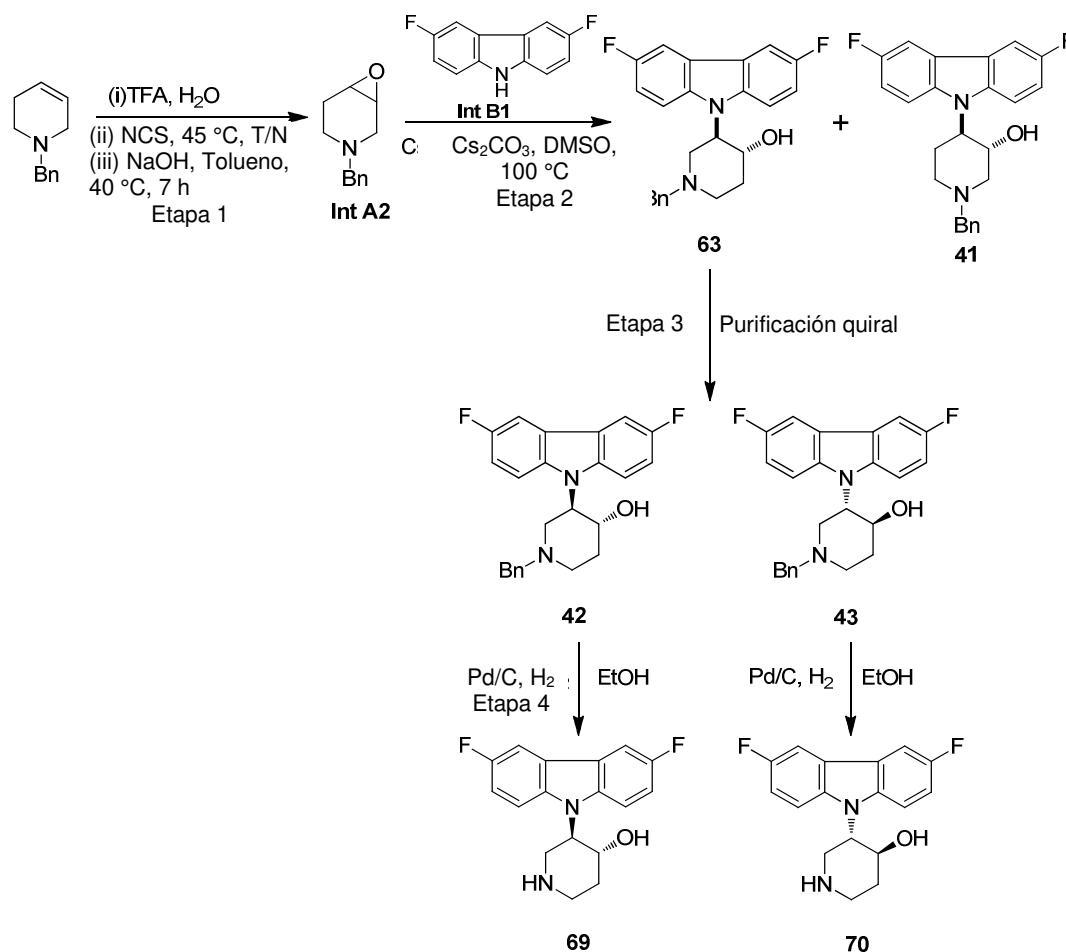
COMPUESTO N.º 53: (0,04 g; 56,9 %).

LC/MS: (método B) 423,0 (M+H), tR: 2,80 min; 98,8545 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,86 min; 99,12 % (máx.)

- 35 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01-8,03 (m, 2H), 7,80 (sa, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,29 (sa, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,63 Hz, 1H), 4,33 - 4,81 (m, 2H), 2,73 - 2,98 (m, 3H), 2,66-2,87 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,65 - 1,68 (m, 1H), 1,23-1,25 (m, 2H), 0,83 - 0,98 (m, 2H).

Síntesis del **COMPUESTO N.º 41**, **COMPUESTO N.º 42**, **COMPUESTO N.º 43**, **COMPUESTO N.º 63**, **COMPUESTO N.º 69**, **COMPUESTO N.º 70**:



COMPUESTO N.º 63: *trans*-1-bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

5 **COMPUESTO N.º 41:** *trans*-1-bencil-4-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol

COMPUESTO N.º 42: (3*R*,4*R*)-1-bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 43: (3*S*,4*S*)-1-bencil-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 69: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 70: (3*S*,4*S*)-3-(3,6-difluoro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

10 El compuesto **Int A2** (1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carbaldehído) está disponible en el mercado.

Etapa 1:

15 A una solución de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,75 g; 4,3 mmol) en 5 ml de agua, se añadió ácido trifluoroacético (0,33 ml; 4,32 mmol) gota a gota y se agitó. A esta mezcla de reacción se añadió poco a poco *N*-clorosuccinimida (0,69 g; 5,1 mmol) durante un periodo de 30 minutos y se agitó a 45 °C durante toda la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción en enfrió a 12 °C y se añadió tolueno seguido de 2,7 g de solución de NaOH al 48 % y se agitó a 40 °C durante 7 h. Una vez completada la reacción, la capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptanos **Int A2** (0,7 g; 85,4 %).

LC/MS: (método B) 190,0 (M+H), tR: 1,36 min; 96,4 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,31 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,23-3,24 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 10,40 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 12,00 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 4,00 Hz, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 3,60 Hz, 2H).

- 5 **Etapa 2:** A una solución de 3,6-difluoro-9H-carbazol **Int B1** (0,35 g; 172 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato de cesio (0,73 g; 2,24 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió 3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptanos (0,413 g; 1,72 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 18 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo usando acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró y los regioisómeros se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) que era el regioisómero 1 (**compuesto N.º 41**) (0,3 g; 44,3 %) y como elución 2 que era el regioisómero 2 (**compuesto N.º 63**) (0,35 g; 51,7 %).
- 10

COMPUESTO N.º 41:

LC/MS: (método B) 393,0 (M+H), tR: 2,6 min; 97,30 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 12,05 min; 99,11 % (máx.)

- 15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (dd, *J* = 1,60, 8,00 Hz, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,32-7,40 (m, 6H), 7,19-7,19 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,09 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,75 (s, 1H).

COMPUESTO N.º 63:

LC/MS: (método B) 393,0 (M+H), tR: 2,62 min; 98,99 % (máx.)

- 20 **HPLC:** (método B), tR: 11,73 min; 99,22 % (máx.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 7H), 4,85 (dd, *J* = 3,00, Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 6,00, 12,00 Hz, 2H), 3,51-3,55 (m, 2H), 2,71-2,87 (m, 3H), 2,25-2,29 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 1H), 1,67-1,71 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 42 Y COMPUESTO N.º 43:

- 25 El regioisómero 2 **compuesto N.º 68** (0,35 g) se envió para su purificación preparativa quiral usando el método C y se obtuvieron 0,12 g de isómero 1 (**compuesto N.º 42**) y 0,11 g de isómero 2 (**compuesto N.º 43**).

COMPUESTO N.º 42:

LC/MS: (método B) 393,0 (M+H), tR: 2,61 min; 98,03 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,70 min; 99,78 % (máx.)

- 30 **HPLC QUIRAL:** (método C), tR: 7,77 min; 100 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,18-7,19 (m, 7H), 4,85 (s, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,35-4,36 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 2H), 2,81-2,82 (m, 3H), 2,32 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 1,98-2,00 (m, 1H), 1,65-1,67 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 43:

LC/MS: (método B) 393,0 (M+H), tR: 2,60 min; 99,45 % (máx.)

- 35 **HPLC:** (método B), tR: 11,68 min; 93,60 % (máx.)

HPLC QUIRAL: (método C), tR: 15,79 min; 99,91 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18-7,19 (m, 7H), 4,84 (s, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,33-4,34 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 2H), 2,81-2,82 (m, 3H), 2,33 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 4,40, 10,20 Hz, 1H), 1,65-1,67 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 69:

A la solución del **compuesto N.º 42** (0,012 g; 0,31 mmol) en metanol seco (3 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,02 g) y se mantuvo con atmósfera de H₂ (globo) durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite®, se lavó con metanol y se concentró hasta obtener el **compuesto N.º 69** (0,05 g; 54,3 %).

LC/MS: (método B) 303 (M+H), tR: 2,26 min; 96,85 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 11,68 min; 95,52 % (máx.)

SOR: [α] D -15,789° (c - 0,095, MeOH, T - 23,4 °C)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (sa, 1H), 7,61 (sa, 1H), 7,28 (sa, 2H), 3,32 - 3,34 (m, 4H), 2,95 - 3,01 (m, 2H), 2,74 - 2,80 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 1H), 1,52 - 1,56 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 48: 0,04 g; 47,2 %

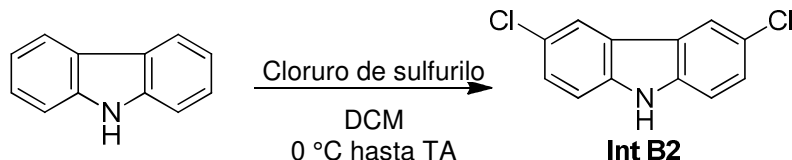
LC/MS: (método B) 303 (M+H), tR: 2,20 min; 96,09 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 9,93 min; 98,67 % (máx.)

SOR: [α] D +15,152° (c - 0,099, MeOH, T - 23,4 °C)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,63-8,66 (m, 1H), 7,95-8,07 (m, 3H), 7,52 (sa, 1H), 7,36 (sa, 2H), 5,18 - 5,25 (d, *J* = 5,68 Hz, 1H), 4,70 - 4,77 (m, 1H), 4,56 - 4,60 (m, 1H), 3,72 - 3,79 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 3H), 2,18 - 2,21 (m, 1H), 1,76-1,79 (m, 1H).

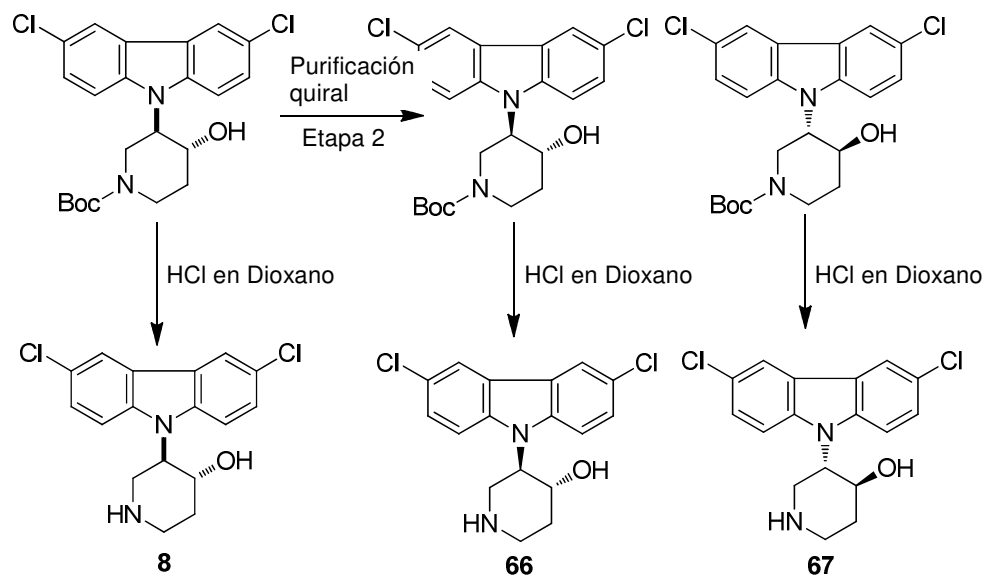
Síntesis de 3,6-dicloro-9H-carbazol Int B2:



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 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).

Síntesis del COMPUESTO N.º 8, COMPUESTO N.º 66 Y COMPUESTO N.º 67:



COMPUESTO N.º 8: *trans*-3-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 66: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 67: (3*S*,4*S*)-3-(3,6-dicloro-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

5 COMPUESTO N.º 8:

El regioisómero 2 (racémico) se desprotegió usando el protocolo convencional y se obtuvo el **compuesto N.º 8** como una sal de HCl (0,04 g; 94 %).

LC/MS: (método B) 336 (M+H), tR: 2,50 min; 92,90 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,71 min; 96,01 % (máx.)

10 COMPUESTO N.º 66 Y COMPUESTO N.º 67:

El regioisómero 2 (0,35 g) se sometió a purificación mediante SFC usando el método D y se obtuvieron 0,13 g de isómero 1 y 0,13 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales, se obtuvieron el **compuesto N.º 66** y el **compuesto N.º 67**.

COMPUESTO N.º 66 (isómero 1): 0,01 g; 91 %

15 **LC/MS:** (método B) 336 (M+H), tR: 2,54 min; 98,24 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,12 min; 98,57 % (máx.)

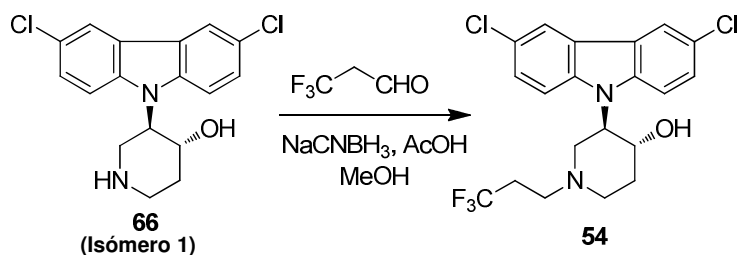
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,44 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,12 (t, *J* = 4,00 Hz, 3H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H).

20 COMPUESTO N.º 67 (isómero 2): 0,01 g; 91 %

LC/MS: (método B) 336 (M+H), tR: 2,54 min; 94,73 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,12 min; 94,98 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,56-4,58 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,57-3,58 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 3H), 2,16-2,18 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 1H).

Síntesis del **COMPUESTO N.º 54**:

COMPUESTO N.º 66: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9*H*-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 54: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9*H*-carbazol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol

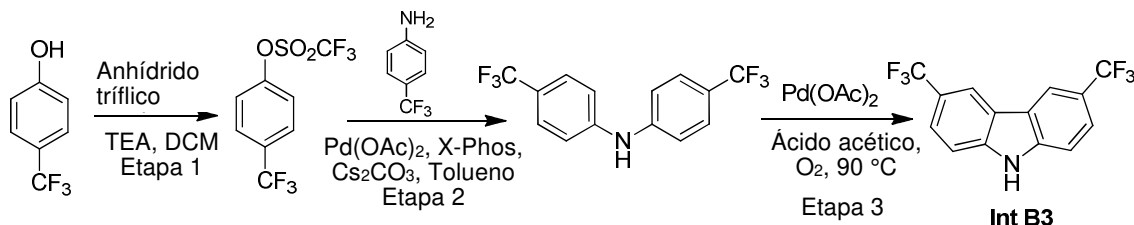
- 5 Para obtener información sobre todos los procedimientos de aminación reductora consulte el protocolo para el **compuesto N.º 46**.

COMPUESTO N.º 54: 0,04 g; 62,1 %

LC/MS: (método B) 432 (M+H), tR: 2,89 min; 99,68 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 12,33 min; 99,61 % (máx.)

- 10 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (s, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,61 - 7,62 (m, 1H), 7,43 (sa, 2H), 4,86 (d, *J* = 5,7 Hz), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 4,31 - 4,35 (m, 1H), 2,89 - 2,97 (m, 3H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 1,91-2,16 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H).

Síntesis de 3,6-bis(trifluorometil)-9*H*-carbazol **Int B3**:

Publ. Solic. Patente de EE. UU: N.º 20130040977, 14 de febrero de 2013

- 15 **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 triflico (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 de sílice usando 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 27,4 g de un aceite incoloro como producto (rendimiento: 60,4 %).
- 20

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

- 25 **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 %).

LC/MS: (método B) 304 (M+H), tR: 3,59 min, 99,266 % (215)

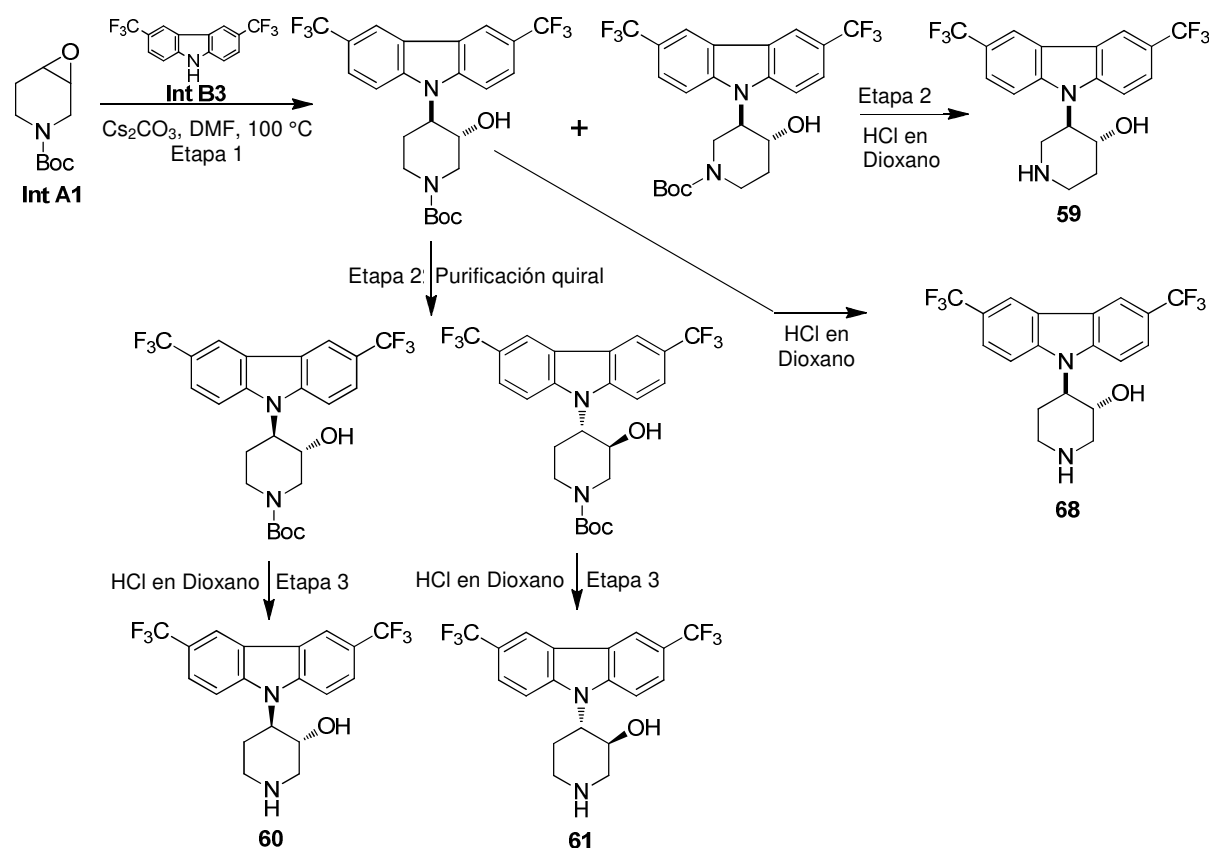
- 30 **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s, 1H), 7,58-7,59 (m, 4H), 7,25-7,27 (m, 4H).

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 de sílice usando 25 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 2,8 g de un sólido de color blanco (rendimiento: 56 %).

LC/MS: (método B) 303 (M+H), tR: 2,83 min; 99,88 % (máx.)

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).

Síntesis del COMPUESTO N.º 68, COMPUESTO N.º 59, COMPUESTO N.º 60 Y COMPUESTO N.º 61:



COMPUESTO N.º 59: *trans*-3-(3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 68: *trans*-4-(3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol

COMPUESTO N.º 60: (3*R*,4*R*)-4-(3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol

COMPUESTO N.º 61: (3*S*,4*S*)-4-(3,6-bis(trifluorometil)-9H-carbazol-9-il)piperidin-3-ol

Etapa 1: A una solución en agitación de Int B3 (1,82 g; 6,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) se añadió carbonato de cesio (2,93 g; 9,0 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 (1,07 g; 5,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 80 °C durante 18 h. Una vez completada 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. Los regioisómeros se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (tamaño de 230-400 mesh) como elución 1 (no polar) que era el regioisómero 1 (0,6 g; 19,9 %) y como elución 2 que era el regioisómero 2 (0,5 g; 16,6 %).

Etapa 2:

A una solución en agitación del regioisómero 2 (0,1 g) en dioxano, se añadió HCl en dioxano tras enfriar hasta 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y el éter dietílico determinado se lavó con éter dietílico para obtener el **compuesto N.º 59** (0,085 g; 97 %).

LC/MS: (método B) 403 (M+H), tR: 2,6 min; 96,41 % (máx.)

5 **HPLC:** (método A) tR: 11,49 min; 96,87 % (210-400 nm).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (sa, 1H), 9,33 (sa, 1H), 8,90 - 8,92 (m, 2H), 8,28 - 8,30 (m, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,05 - 5,11 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,81 - 3,84 (m, 1H), 3,39 - 3,61 (m, 3H), 2,19 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 1,98 (m, 1H).

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

10 COMPUESTO N.º 68:

LC/MS: (método B) 403 (M+H), tR: 2,72 min; 97,66 % (máx.)

HPLC: (método A) tR: 11,91 min; 96,74 % (210-400 nm).

15 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,81-7,82 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,97-4,98 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,57-3,58 (m, 2H), 3,13-3,14 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 60 Y COMPUESTO N.º 61:

El regioisómero 1 (0,6 g) se sometió a purificación quiral preparativa usando el método de banda obteniéndose 0,26 g de isómero 1 y 0,25 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales, se obtuvieron el **compuesto N.º 60** y el **compuesto N.º 61**.

20 COMPUESTO N.º 60: 0,21 g; 95 %

LC/MS: (método B) 403 (M+H), tR: 2,74 min; 99,65 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 12,21 min; 98,91 % (máx.)

25 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,60 (sa, 1H), 9,13 (sa, 1H), 8,88-8,92 (m, 2H), 8,29 - 8,31 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 2H), 5,58 (d, 1H, *J* = 5,5Hz), 4,97 - 5,04 (m, 1H), 4,78 - 4,85 (m, 1H), 3,48 - 3,51 (m, 2H), 3,22 - 3,25 (m, 1H), 2,89 - 2,95 (m, 2H), 2,06 - 2,10 (m, 1H)

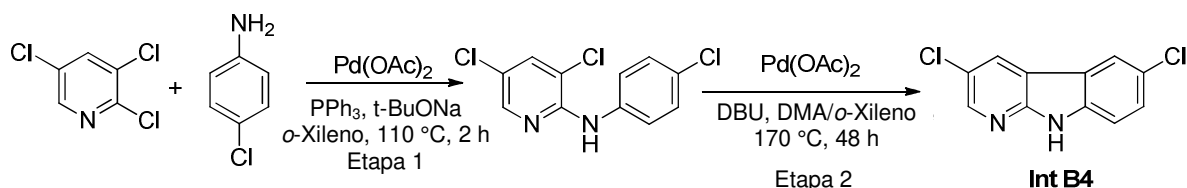
COMPUESTO N.º 61: 0,21 g; 96,3 %

LC/MS: (método B) 403 (M+H), tR: 2,72 min; 99,77 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 12,22 min; 99,85 % (máx.)

30 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) □ 9,27 (sa, 2H), 8,88-8,92 (m, 2H), 8,26 - 8,27 (m, 1H), 7,96 (sa, 1H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 4,89 Hz, 1H), 5,02-5,03 (m, 1H), 4,96 - 4,99 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,19 - 3,25 (m, 1H), 2,92 (t, *J* = 10,76 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 10,76 Hz, 1H).

Síntesis de 3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-b]indol Int B4:



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 %).

LC/MS: (método B) 275 (M+H), tR: 3,69 min; 81,18 % (máx.)

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).

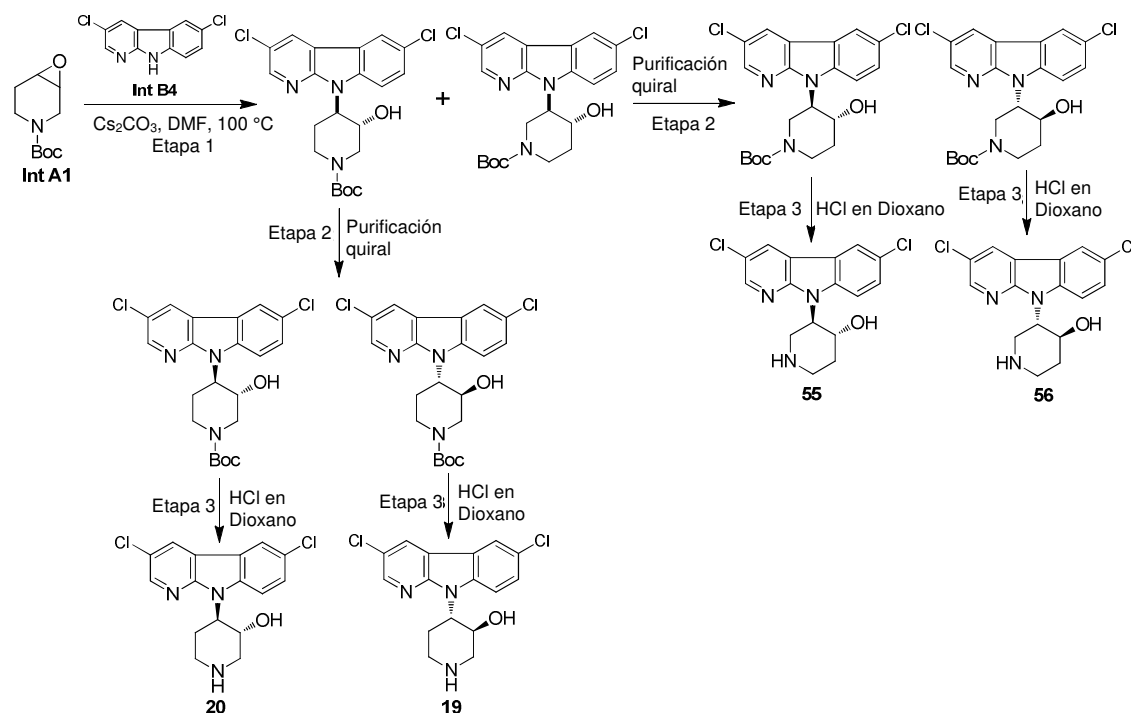
Etapa 2:

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 triciclohexilfosfina (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. Una vez completada 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-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol **Int 4** (1,2 g; 34,6 %) como un sólido de color amarillo.

LC/MS: (método B) 235 (M+H), tR: 3,34 min, 99,57 % (máx.) (modo negativo)

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).

Síntesis del **COMPUESTO N.º 19**, **COMPUESTO N.º 20**, **COMPUESTO N.º 55** Y **COMPUESTO N.º 56**:



COMPUESTO N.º 55: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 56: (3*S*,4*S*)-3-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 20: (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol

COMPUESTO N.º 19: (3*S*,4*S*)-4-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol

Etapa 1: A una solución de 3,6-dicloro-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol **Int B4** (3,0 g; 12,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml), se añadió carbonato de cesio (6,18 g; 18,9 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de 1 h, se añadió **Int 1** (2,52 g; 12,6 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 18 h. Una vez finalizada 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 purificó mediante cromatografía en columna para obtener ambos regioisómeros juntos, que a continuación se separaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa para obtener el producto como un sólido de color amarillo.

Rendimiento: Regioisómero 1 (elución 1) 0,6 g; 11 %

Rendimiento: Regioisómero 2 (elución 2) 0,80 g; 14,5 %

10 COMPUESTO N.º 20 Y COMPUESTO N.º 19:

El regioisómero 1 (0,6 g) se sometió a purificación preparativa quiral usando el método E y se obtuvieron 0,15 g de isómero 1 y 0,15 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales, se obtuvieron el **compuesto N.º 78** y el **compuesto N.º 79**.

COMPUESTO N.º 20 (isómero 1): 0,125 g, 92 %

LC/MS: (método B) 337 (M+H), tR: 2,44 min; 97,72 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,78 min; 98,42 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,10-3,12 (m, 1H), 2,90-2,92 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,26-1,27 (m, 2H).

COMPUESTO N.º 19 (isómero 2): 0,125 g; 92 %

LC/MS: (método B) 337 (M+H), tR: 2,46 min; 98,22 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,79 min; 97,44 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,40 Hz, 2H), 8,51 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,15-3,17 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,26-1,28 (m, 2H).

25 COMPUESTO N.º 55 Y COMPUESTO N.º 56:

El regioisómero 2 (0,6 g) se sometió a purificación preparativa quiral usando el método E y se obtuvieron 0,25 g de isómero 1 y 0,26 g de isómero 2. Tras la desprotección de los correspondientes isómeros individuales, se obtuvieron el **compuesto N.º 55** y el **compuesto N.º 56**.

COMPUESTO N.º 55 (isómero 1): 0,21 g, 90 %

LC/MS: (método B) 337 (M+H), tR: 2,39 min; 98,52 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,45 min; 99,65 % (máx.)

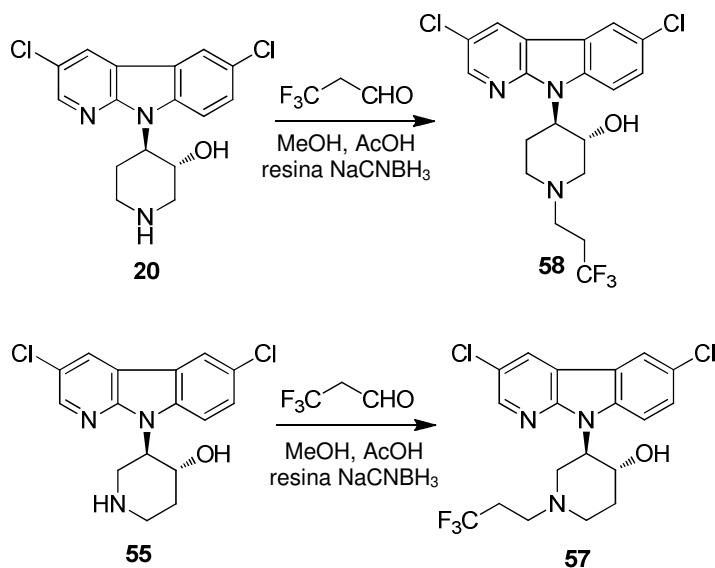
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,46 (sa, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,38-3,58 (m, 3H), 3,09-3,14 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 56 (isómero 2): 0,21 g, 90 %

LC/MS: (método B) 337 (M+H), tR: 2,39 min; 99,54 % (máx.)

HPLC: (método A), tR: 10,45 min; 99,09 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,57 (s, 2H), 8,84 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (sa, 1H), 7,61 - 7,63 (m, 1H), 5,10 (sa, 1H), 4,53 - 4,68 (m, 4H), 4,02 (sa, 1H), 3,56 - 3,61 (m, 1H), 2,09 - 2,24 (m, 2H), 2,14 - 2,17 (m, 1H), 1,90 - 1,93 (m, 1H).

COMPUESTO N.º 57 Y COMPUESTO N.º 58:

COMPUESTO N.º 20: (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-3-ol

COMPUESTO N.º 58: (3*R*,4*R*)-4-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-ol

5 **COMPUESTO N.º 55:** (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)piperidin-4-ol

COMPUESTO N.º 57: (3*R*,4*R*)-3-(3,6-dicloro-9H-pirido[2,3-*b*]indol-9-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-ol

Para obtener información sobre todos los procedimientos de aminación reductora consulte el protocolo para el **compuesto N.º 46**.

COMPUESTO N.º 58: 0,03 g; 37,6 %

10 **LC/MS:** (método B) 433 (M+H), tR: 2,74 min; 99,67 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 11,70 min; 99,02 % (máx.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,69 (sa, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,11 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 2,51 - 2,67 (m, 4H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 1,93 - 2,07 (m, 1H), 1,75 - 1,81 (m, 1H).

15 COMPUESTO N.º 57: 0,02 g, 26 %

LC/MS: (método B) 433 (M+H), tR: 2,73 min; 95,48 % (máx.)

HPLC: (método B), tR: 14,06 min; 98,94 % (máx.)

20 **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,81 - 4,82 (m, 1H), 4,6 (sa, 1H), 2,95 - 2,98 (m, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 1H), 1,61 - 1,68 (m, 1H), 1,99 - 2,01 (m, 1H), 1,62 - 1,68 (m, 1H).

Ensayo biológico 1: Ensayos de sensibilidad *in vitro*: *Plasmodium falciparum* mediante incorporación de ³H-hipoxantina.

25 La cepa utilizada para este ensayo es el *Plasmodium falciparum* K1 resistente a cloroquina/pirimetamina y se utilizaron fármacos como cloroquina (solución madre de 10 mg/ml; concentración inicial de 1000 ng/ml) y artemisinina (Qinghaosu) (solución madre de 5 mg/ml; concentración inicial de 10 ng/ml) como patrones. Se utilizaron eritrocitos humanos como células huésped y la actividad se midió usando un ensayo de incorporación de ³H-hipoxantina.

En placas de microvaloración de 96 pocillos de Costar™, se añadieron 100 µl de medio (RPMI 1640 sin hipoxantina a 10,44 g/l, HEPES a 5,94 g/l, Albumax® a 5 g/l, neomicina 10 ml/l, NaHCO₃ 2,1 g/l) a los pocillos de las filas que contenían fármacos disponibles a partir de soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO (los compuestos se mantuvieron a -20 °C. Puesto que el DMSO es tóxico, se tuvo cuidado de no exceder la concentración final de DMSO al 0,5 %). A continuación, se añadieron 100 µl de medio a TA a todos los pocillos de la placa. Mediante una pipeta múltiple de 12 pocillos se prepararon diluciones en serie del fármaco. De este modo se obtuvo un factor de dilución en serie 1:2. Se utilizó como control una fila de pocillos sin fármacos. A continuación, se añadieron a los últimos 4 pocillos de la primera fila 100 µl de medio + eritrocitos humanos A+ (ERI) lavados; estas columnas sirven como controles del fondo (que puede estar causados por la incorporación de ³H-hipoxantina dentro de los ERI sin parásito). En el resto de los pocillos se añadieron 100 µl de medio + ERI + mezcla de *P. falciparum*. Las placas se colocaron durante 48 h en una cámara a 37 °C gaseada con una mezcla de CO₂ al 4 %, O₂ al 3 % y N₂ al 93 %. Finalmente, se añadieron a cada pocillo 50 µl de medio + ³H-hipoxantina [(500 µl de solución madre de ³H-hipoxantina + 500 µl de EtOH + 49 ml de medio (0,5 µCi)] y las placas se colocaron de nuevo a 37 °C durante 24 h en la cámara y se gaseó con una mezcla de CO₂ al 4 %, O₂ al 3 % y N₂ al 93 %. A continuación, las placas se leyeron usando el colector de células y los datos se transfirieron a un programa gráfico (Excel) y se evaluaron para determinar la IC₅₀ mediante interpolación lineal.

Ensayo biológico 2: Modelo *in vivo* de *Plasmodium berghei* agudo.

Para este estudio se utilizó *Plasmodium berghei* (cepa GFP ANKA) como cepa de parásito y se utilizaron fármacos como cloroquina (Sigma C6628) y artemisinina (Sigma 36, 159-3) como controles positivos.

Para el ensayo se tomó sangre heparinizada (que contenía 50 µl de heparina a 200 µ/ml) de un ratón donante con una parasitemia de aproximadamente el 30 % y se diluyó en solución salina fisiológica hasta 10⁸ eritrocitos parasitados por ml. Se inyectó una alícuota (0,2 ml) de esta suspensión por vía intravenosa (i.v.) en grupos experimentales de 3 ratones (ratones NMRI, hembras, 20-22 g) y un grupo control de 3 ratones. Los ratones se estudiaron en jaulas Makrolon convencionales de tipo II a 22 °C y una humedad relativa del 60-70 %, y se alimentaron con pellets especiales (PAB45 – NAFAG 9009, Provimi Kliba AG, CH-4303 Kaiseraugst, Suiza) y agua a voluntad. Cuatro horas después de la infección, los grupos experimentales se trataron con una única dosis i.p. del fármaco de prueba. La dosis fue de 50 mg/kg/día y la concentración de fármaco (DMSO al 10 %) se ajustó de modo que se inyectó 0,1 ml/10 g. De manera similar a la 24, 48 y 72 horas postinyección, los grupos experimentales se trataron con una única dosis diaria i.p. Finalmente, 24 horas después del último tratamiento farmacológico, se obtuvo 1 µl de sangre de la cola y se disolvió en 1 ml de tampón PBS. La parasitemia se determinó con un FACScan (Becton Dickinson) contando 100 000 eritrocitos. A continuación, se calculó la diferencia entre el valor medio del grupo control y los de los grupos experimentales que se expresó como porcentaje relativo al grupo control (=actividad). La supervivencia de los animales se controló hasta 30 días y se comprobó la presencia de parasitemia en los ratones que sobrevivieron 30 días y, posteriormente, se sacrificaron. Un compuesto se considera curativo si el animal sobrevive hasta el día 30 postinfección sin parásitos detectables. El resultado se expresa como 1) reducción de la parasitemia el día 4 en porcentaje comparado con el grupo control no tratado y 2) supervivencia media del grupo B. Franke-Fayard y cols., Mol. Biochem. Parasitol., 137(1), 23-33, 2004

Los compuestos de fórmula (I) se probaron en el modelo murino *in vivo* anterior y mostraron una disminución de la parasitemia superior al 99,9 % con una supervivencia media de los ratones de 30 días. Típicamente, los ejemplos 6 y 7 se han probado en el modelo murino *in vivo* y mostraron una disminución de parasitemia de respectivamente el 99,8 % (con una media de días de supervivencia = 30) y el 100 % (media de días de supervivencia = 30).

En la tabla siguiente se proporcionan las actividades *in vitro* frente a la cepa K1 de *Plasmodium falciparum*:

N.º de compuesto	IC ₅₀ de K1 <i>in vitro</i> (nM)
1	315
2	127
3	3
4	3
5	9

6	10
7	9
8	781
9	16
10	33
11	1147
12	3671
13	886
14	13
15	383
16	364

Tabla 1: lista de las actividades *in vitro* frente a la cepa K1 de *P. falciparum*

• 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
10 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.º 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.

• Ensayo de crecimiento de *P. falciparum*:

El protocolo evalúa la eficacia del compuesto frente al crecimiento de *P. falciparum in vitro*.

15 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
20 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 microvaloración 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
25 garantizaban que el cultivo había crecido en % p y la placa de ensayo se incubaba durante 24 h más. Transcurrido el periodo 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.

- 5 Los datos del ensayo se analizaron usando el software Graph pad prism ver. 5. Se representó una curva sigmoidea de respuesta a dosis variables con el log de las concentraciones en el eje X y el % de inhibición en el eje Y.

N.º de compuesto	IC ₅₀ de NF54 (nM)
5	108,6
6	40,16
7	41,17
9	307
19	93,35
20	123,8
41	279,8
42	79,84
43	910,3
44	792
45	96
46	1330
47	576
48	1255
49	33,59
50	290,1
51	555
52	168,9
53	73,63
54	28,16
55	3595
56	3406
57	2235
58	724,1
59	1304
60	20,47
61	20,52
62	263
63	232,9
66	1690
68	22,21

Tabla 2: lista de las actividades *in vitro* frente a la cepa NF54 de *P. falciparum*

Experimento biológico 5: Eficacia *in vivo* contra *P. falciparum* PF3D^{0087/N9} del compuesto n.º 6 como se describe en el ejemplo 6.

- Actividad *in vitro* en un modelo murino de paludismo por *Falciparum*

Angulo-Barturen I, Jiménez-Díaz MB, Mulet T, Rullas J, Herreros E, y cols. (2008) A Murine Model of falciparum-Malaria by In Vivo Selection of Competent Strains in Non-Myelodepleted Mice Engrafted with Human Erythrocytes. PLoS ONE 3(5): e2252. doi:10.1371/journal.pone.0002252.

- 15 Este estudio mide la eficacia terapéutica del compuesto n.º 6 contra *Plasmodium falciparum* que crecen en la sangre periférica de ratones NODscidIL2R^{ynull} injertados con eritrocitos humanos. La eficacia antipalúdica del compuesto n.º 6 se evaluó usando un «test de 4 días».

- 20 Los parámetros de eficacia estimados en el estudio son a) la dosis del compuesto n.º 6 en mg•kg⁻¹ que reduce la parasitemia en un 90 % a día 7 tras la infección con respecto a los ratones tratados con vehículo (parámetro indicado como ED90) y b) la media estimada de la exposición diaria en sangre completa del compuesto n.º 6 necesaria para reducir la parasitemia por *P. falciparum* en sangre periférica en un 90 % el día 7 tras la infección con respecto a los ratones tratados con vehículo (parámetro utilizado para medir la potencia del compuesto e indicada como AUC_{ED90}).

N.º de compuesto	ED ₉₀ (mg·kg ⁻¹)	AUC _{ED90} (µg·h·ml ⁻¹ ·día ⁻¹)
6	22,5	28,5

Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I abarca también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. La fórmula (I) también abarca a los diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros, en todas las proporciones, de estos compuestos.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas (R) y (S) del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino *N*-protegidos adecuados (por ejemplo, *N*-benzoilprolina o *N*-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio 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 especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio 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 un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

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 principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas 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.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono

comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y llenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcoholico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos 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.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoílo. Los compuestos pueden además estar acoplados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

- 5 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, 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 principios activos en agua o aceite.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados 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 óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

- 30 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se 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 el protocolo pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 40 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de diversos factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad exacta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, viene determinada por el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente 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 individual 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 de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto *per se*.

La presente invención adicionalmente se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad parasitaria, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. La presente invención se refiere preferiblemente a un método, en el que la enfermedad parasitaria es paludismo o THA.

5 Formulación 1: comprimidos

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

10 Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg por cápsula de compuesto activo según la invención).

Formulación 3: líquido

- 15 Se mezclan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se pasan a través de un tamiz U. S. n.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

20 Formulación 4: comprimidos

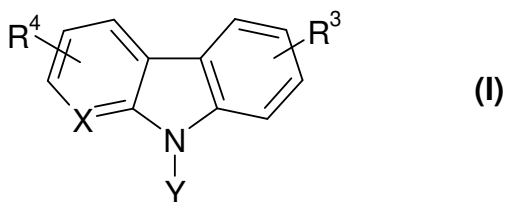
Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

25 Formulación 5: inyección

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

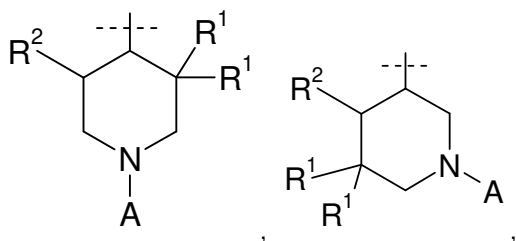
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



donde

- 5 Y es un grupo seleccionado entre



R¹ indica H o F,

R² indica OH o F,

X indica CH o N,

- 10 R³ y R⁴ independientemente entre sí indican H, Hal u OA, CHal₃

Hal es F, Cl, Br o I,

A indica H o Alq,

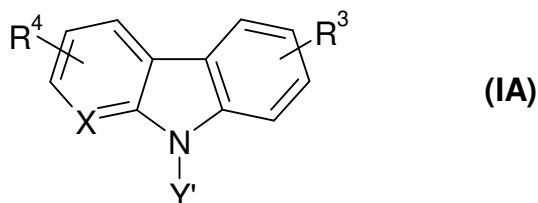
- 15 Alq es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, donde 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente por Hal, OR, COOR, CN, NR₂, fenilo, alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2 o 3 átomos de C, cicloalquilo 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

R es H o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

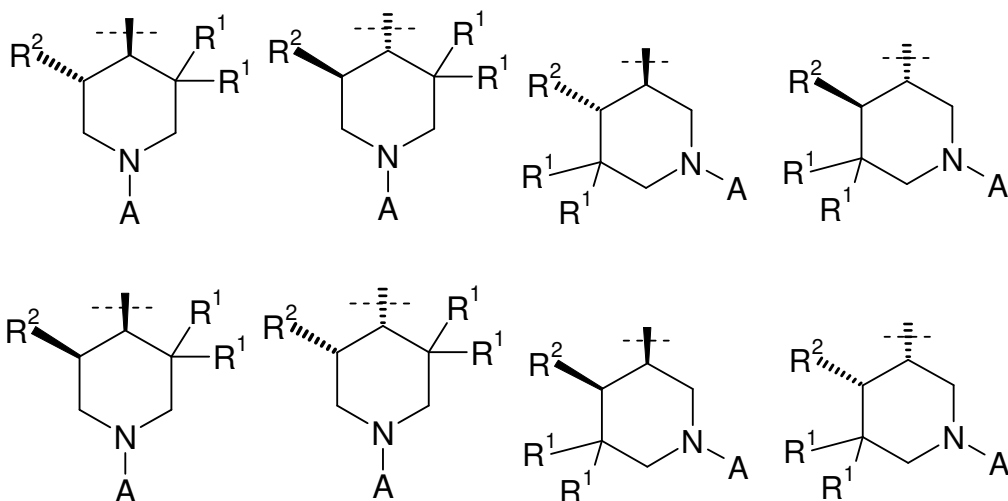
- 20 así como sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en forma enantioméricamente pura o mezcla enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como una mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula IA y su enantiómero:



donde

Y' es un grupo seleccionado entre



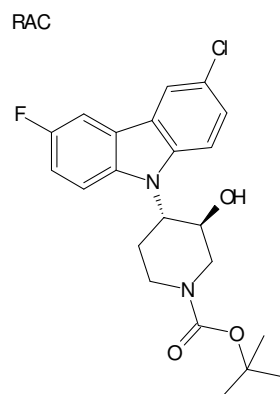
5 R^2 es OH o F

y R^1 , R^3 , R^4 , X y A son como se define en la reivindicación 1, así como sus sales 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.

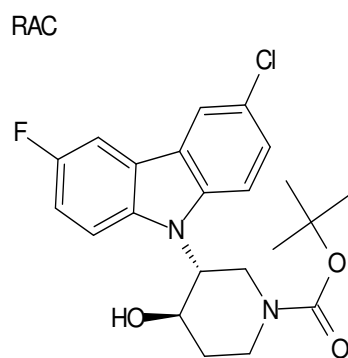
- 10 3. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde R^1 es H.
4. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde R^2 es OH.
5. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde R^3 y R^4 son ambos Cl o ambos F o ambos CF_3 o ambos CCl_3 .
6. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde R^3 es Cl y R^4 es F o donde R^3 es F y R^4 es Cl.
- 15 7. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores donde A es un grupo alquilo lineal o ramificado donde 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de H están sustituidos independientemente por Hal, metilo y/o donde un grupo CH_2 está sustituido por ciclopropilo.
8. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriores, en el que los compuestos se seleccionan entre el siguiente grupo de compuestos 1 a 70:

N.º de compuesto Estructura

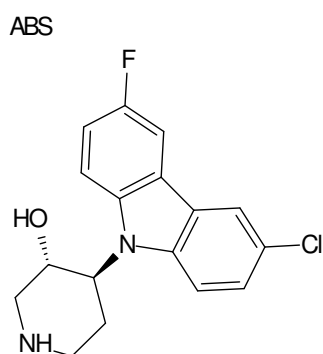
1

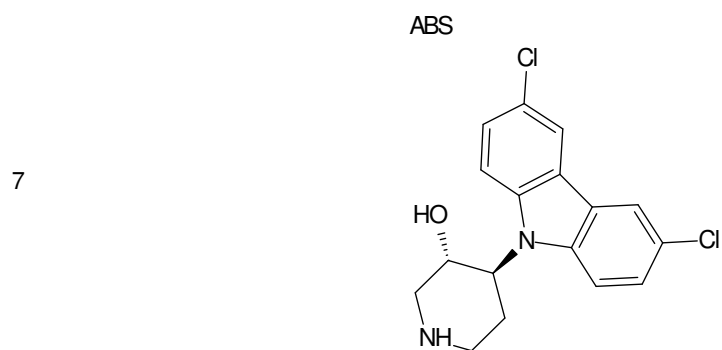
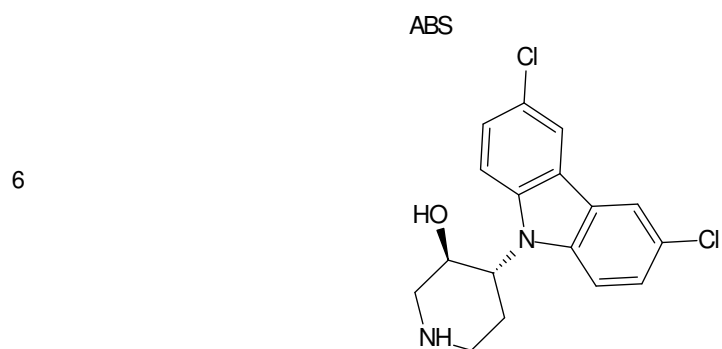
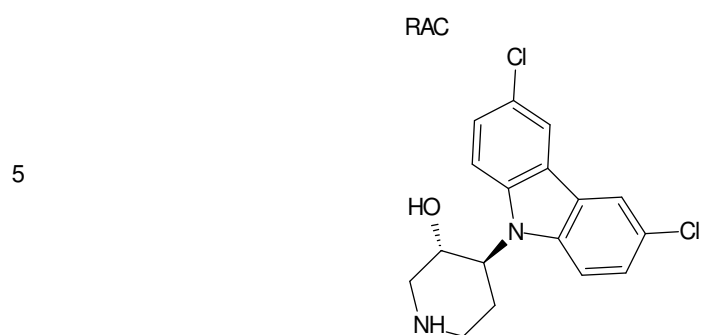
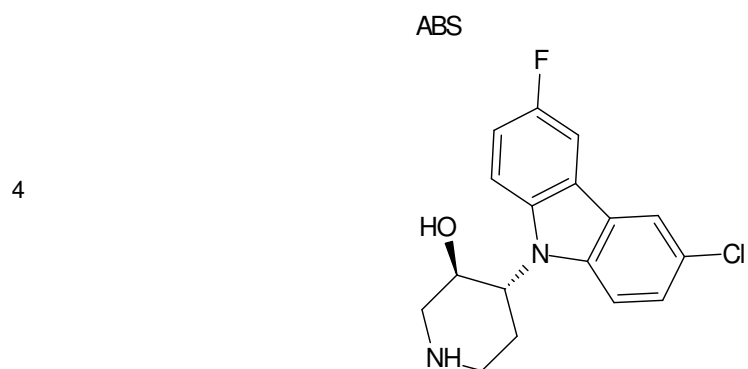


2

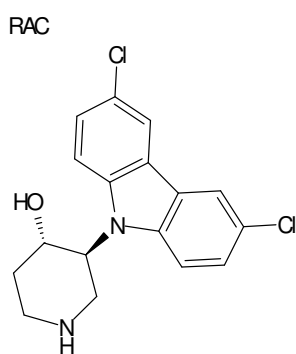


3

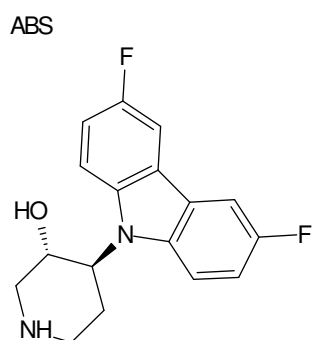




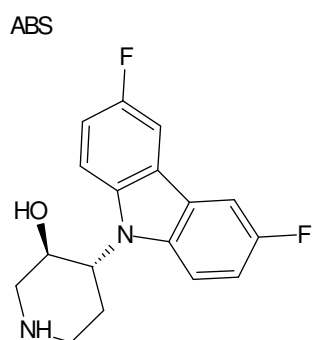
8



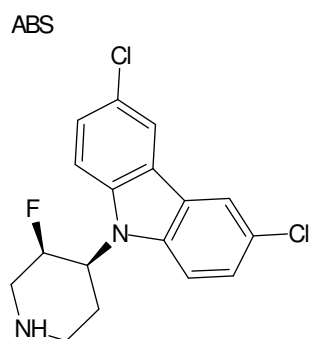
9

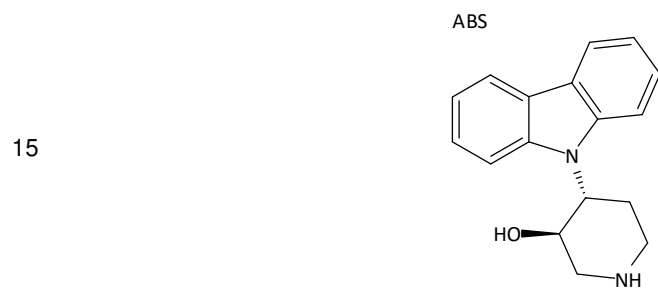
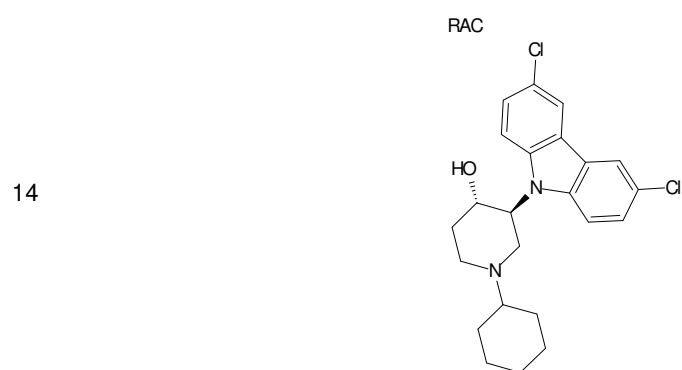
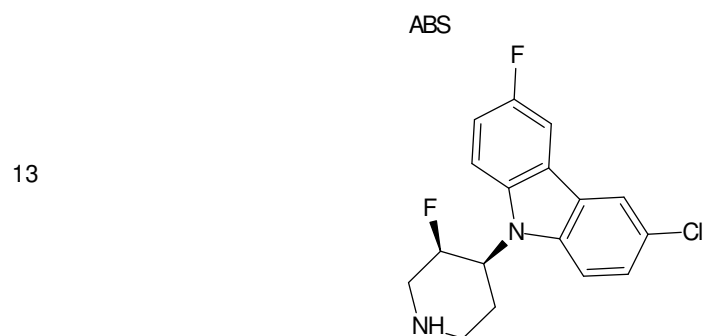
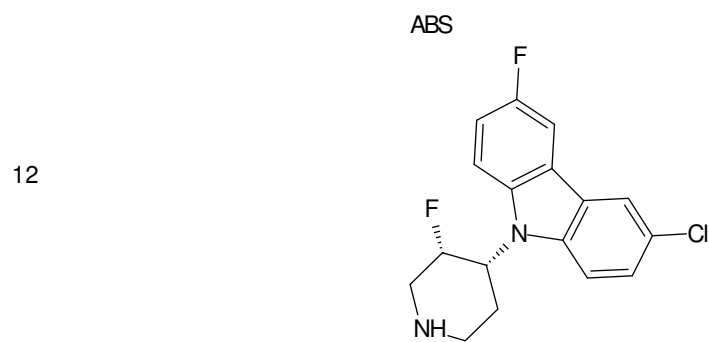


10

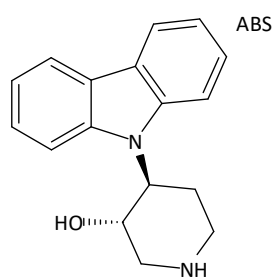


11

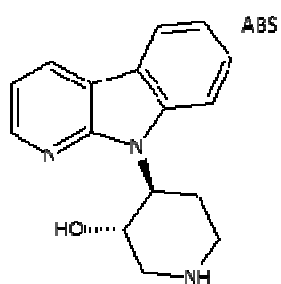




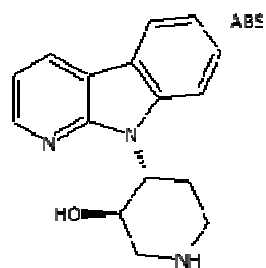
16



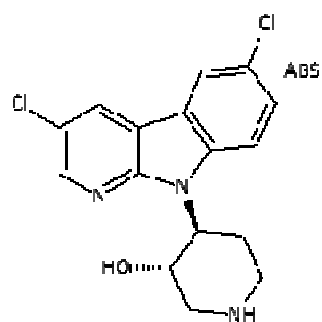
17



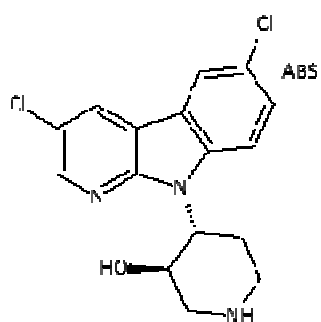
18



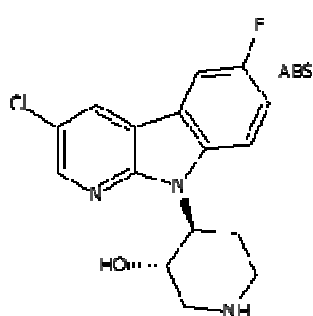
19



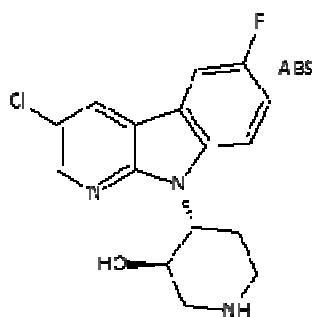
20



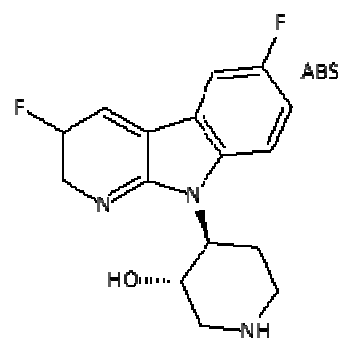
21



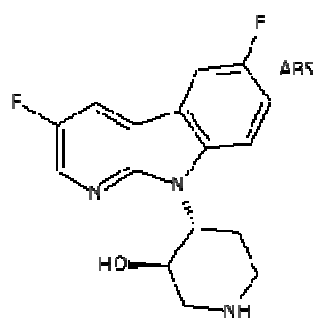
22



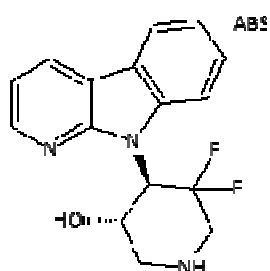
23



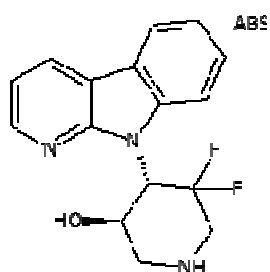
24



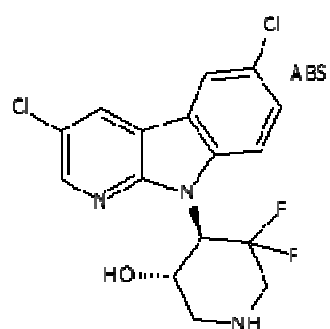
25



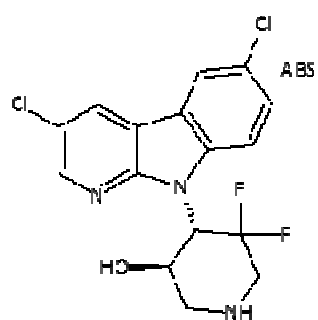
26



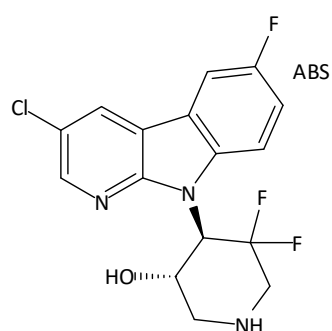
27



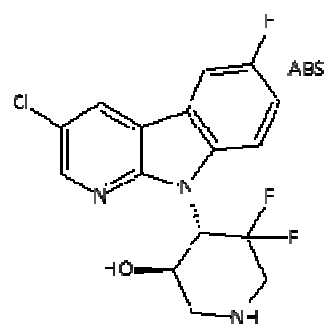
28



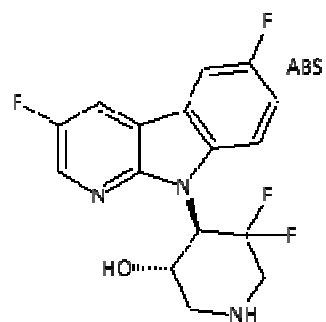
29



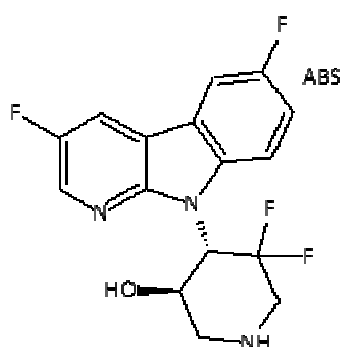
30



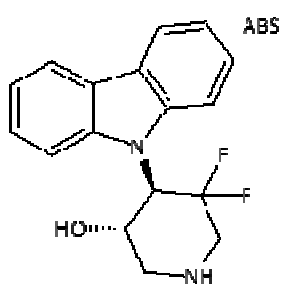
31



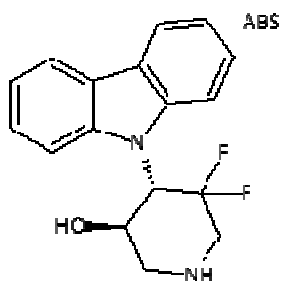
32



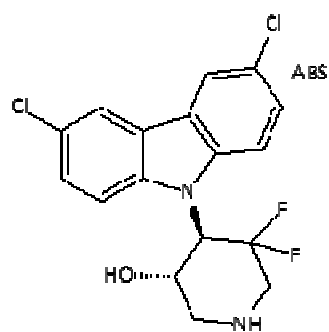
33



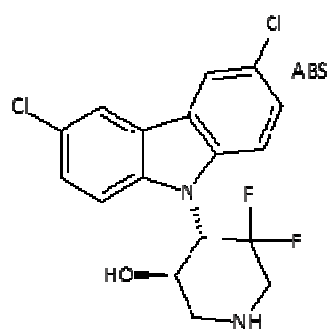
34



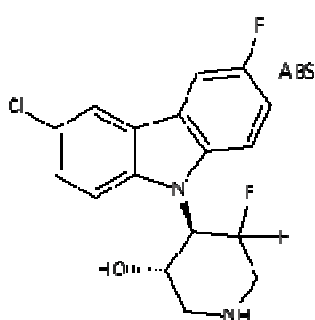
35



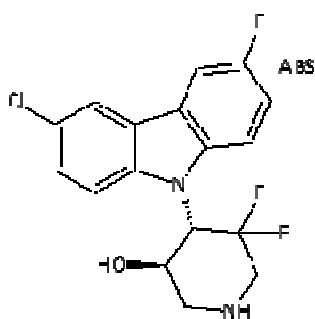
36



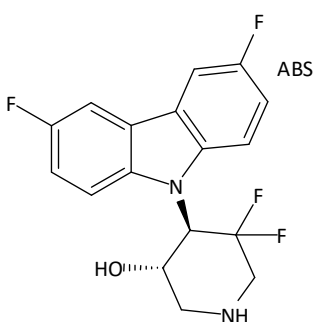
37



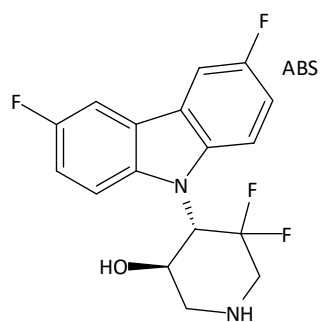
38



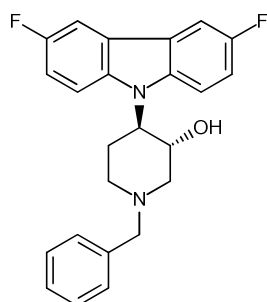
39



40

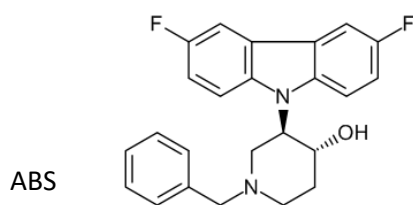


41

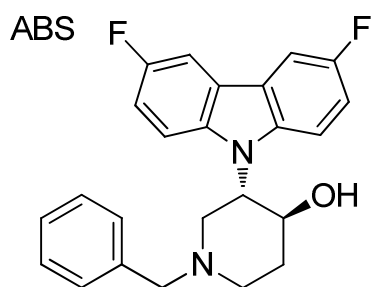


RAC

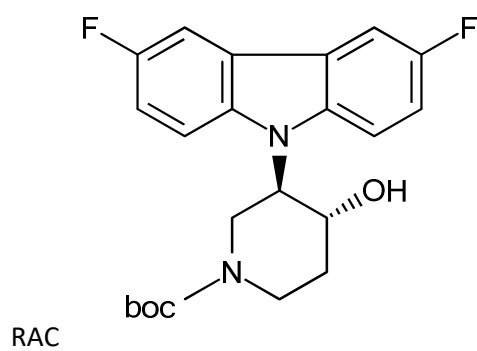
42



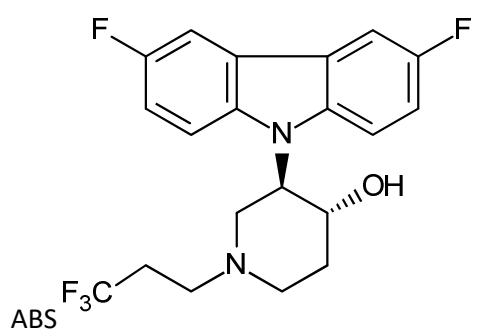
43



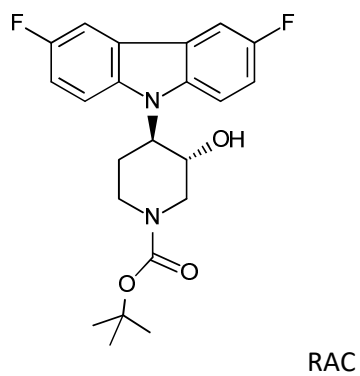
44



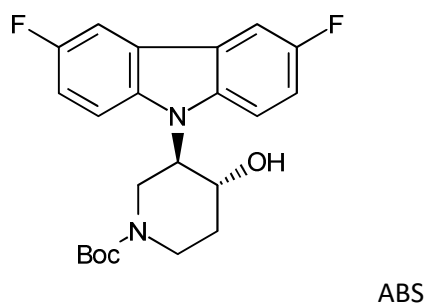
45



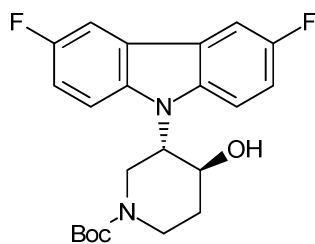
46



47

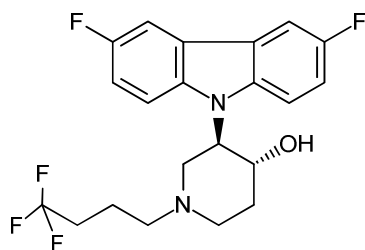


48



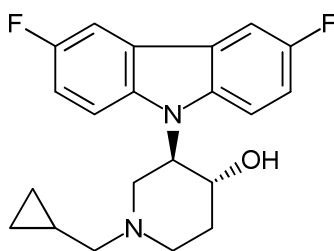
ABS

49



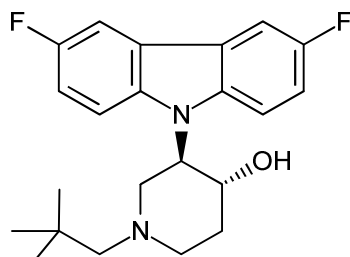
ABS

50



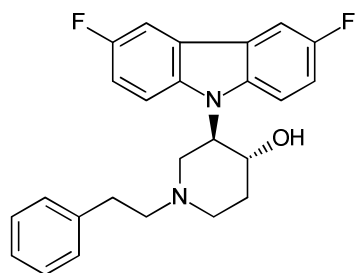
ABS

51



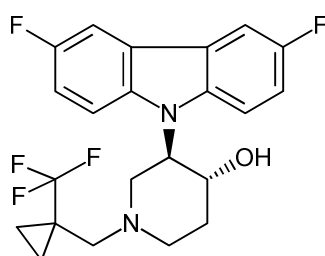
ABS

52



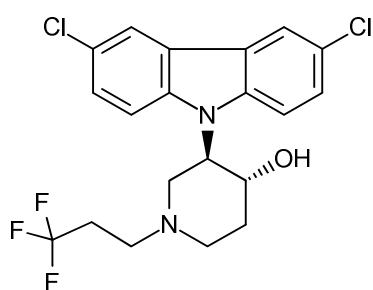
ABS

53



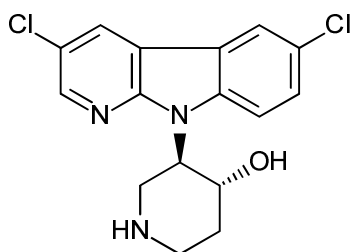
ABS

54

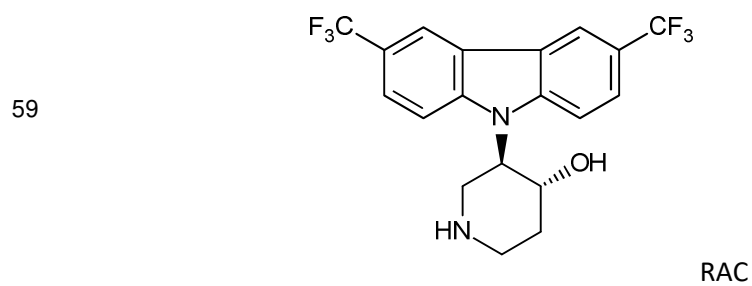
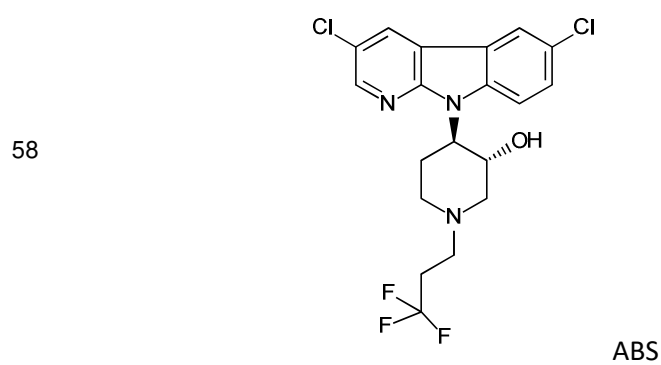
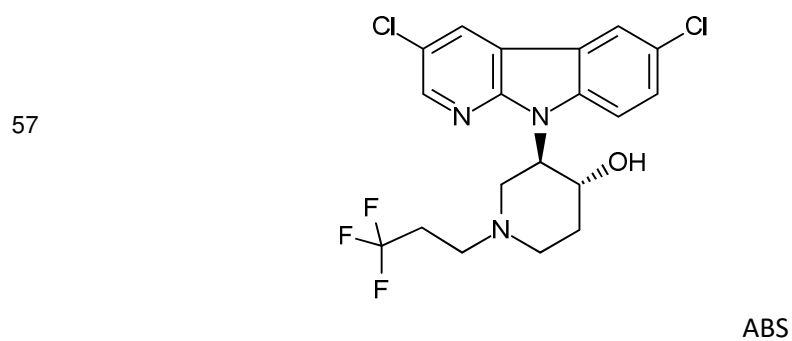
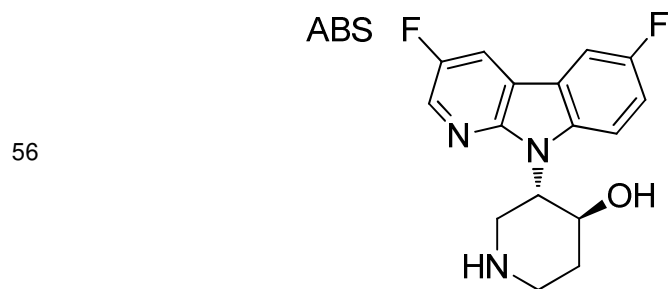


ABS

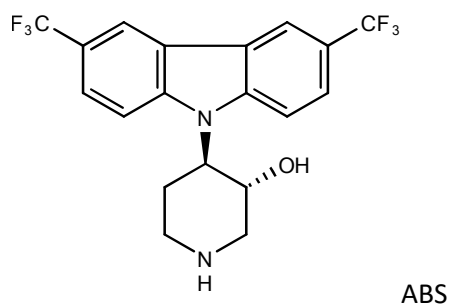
55



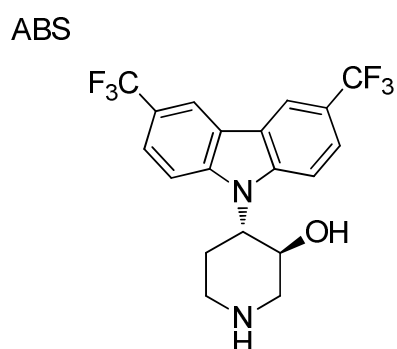
ABS



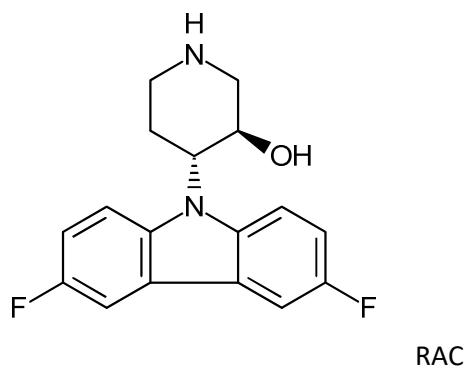
60



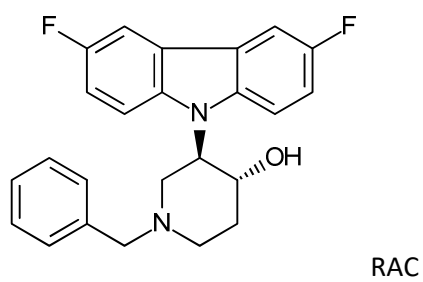
61



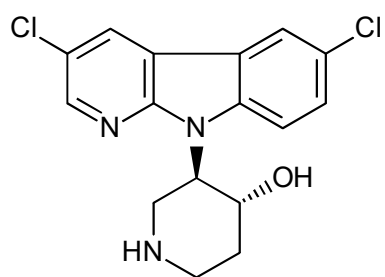
62



63

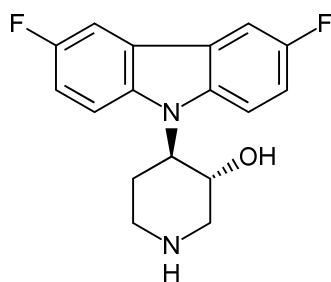


64

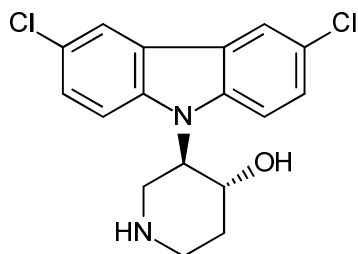


RAC

65

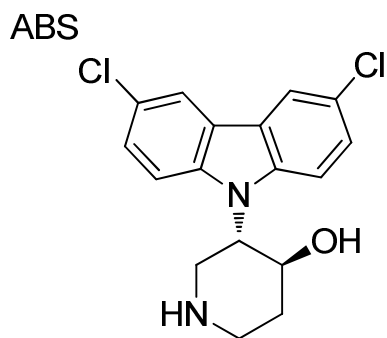


66

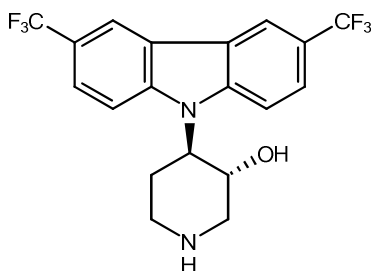


ABS

67

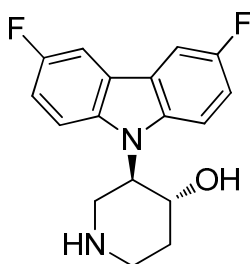


68



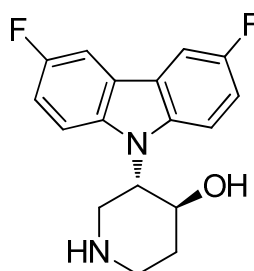
ABS

69



ABS

70



bien como la forma racémica o enantioméricamente pura indicada o como la forma enantiomérica opuesta o como una mezcla enriquecida de los correspondientes enantiómeros en todas las proporciones, y/o como mezcla de diastereoisómeros en todas las proporciones.

9. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento.

5 10. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas o parasitarias.

11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que las enfermedades se seleccionan entre
 10 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 Cystoisospora (cistoisporiasis) 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),
 25 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 (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 (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 *trícocéfalo*, 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 *trícocéfalo* (tricuriasis, infección por *Trichuris*), enfermedades zoonóticas (enfermedades transmitidas de animales a personas).

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

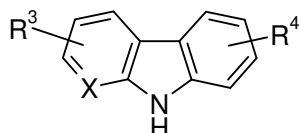
14. Un kit compuesto por envases independientes de:

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

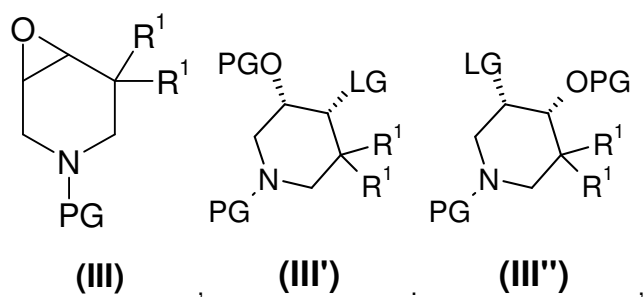
15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende los pasos de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) donde R^3 y R^4 son como se define en la reivindicación 1,



(IV)

Con un compuesto de fórmula (III), (III') o (III'')



donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, LG indica un grupo saliente y PG un grupo protector,

b) eliminar los grupos PG.