

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 082**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/04** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/IB2012/054305**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13027196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12772470 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2748147**

54 Título: **2-alquil-1-oxo-n-fenil-3-heteroaril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamidas sustituidas para tratamientos antipalúdicos**

30 Prioridad:

**25.08.2011 US 201161527594 P**

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

**27.11.2017**

73 Titular/es:

**ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL (33.3%)  
262 Danny Thomas Place  
Memphis, TN 38105-2794, US;  
MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE (33.3%) y  
RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GUY, RODNEY KIPLIN;  
ZHU, FANGYI;  
GUIGUEMDE, WENDYAM ARMAND;  
FLOYD, DAVID;  
KNAPP, SPENCER;  
STEIN, PHILIP y  
CASTRO, STEVE**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**Observaciones:**

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

ES 2 644 082 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**

2-alquil-1-oxo-n-fenil-3-heteroaril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamidas sustituidas para tratamientos antipalúdicos

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevos agentes antipalúdicos. Específicamente, la presente invención está relacionada con agentes útiles para la preparación de una formulación farmacéutica para prevenir o tratar el paludismo y con procedimientos de su uso y fabricación.

10

**ANTECEDENTES**

El paludismo es una enfermedad infecciosa devastadora causada por el protozoo *Plasmodium falciparum*. El paludismo afecta aproximadamente a 200-500 millones de personas en todo el mundo cada año, y causa la muerte a casi el 1% de los infectados (Madrid y col., Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1015-8). Existen cuatro especies de Plasmodium que infectan a los seres humanos, siendo la más mortal de las mismas *P. falciparum*. La mayoría de los fallecimientos se producen debido a una complicación de infecciones con *P. falciparum*, en las que los eritrocitos infectados con parásitos en fase madura se adhieren al endotelio vascular de vénulas poscapilares. La oclusión vascular y/o una reacción inmunitaria inapropiada del hospedador pueden producir coma. Una vez establecido el coma, el sujeto tiene normalmente una probabilidad de supervivencia de solo el 10-50%, incluso con atención médica apropiada.

15

20

La resistencia a los fármacos antipalúdicos es responsable en gran medida de la epidemia actual y así se necesita el descubrimiento de agente antipalúdicos efectivos. Para el tratamiento del paludismo se usan comúnmente terapias basadas en quinolina. Sin embargo, dado su uso extendido, muchos parásitos del paludismo se han hecho resistentes a las terapias tradicionales basadas en quinolina. La farmacorresistencia a los fármacos usados comúnmente contra el paludismo como, por ejemplo, la cloroquina (CQ), está tan extendida que el fármaco resulta prácticamente inservible en algunas partes del mundo. Aunque de forma regular se descubren numerosas moléculas pequeñas que muestran propiedades antipalúdicas superiores, la mayoría de estos compuestos no consiguen alcanzar la fase clínica en parte debido a sus perfiles farmacocinéticos y a sus perfiles de toxicidad. Así, es imperativo desarrollar nuevas estrategias antipalúdicas, y en particular, nuevas terapias que son eficaces contra el paludismo farmacorresistente. La presente solicitud aborda esta necesidad.

25

30

**RESUMEN**

De acuerdo con el objetivo u objetivos de la invención, tal como se comprenden y se describen ampliamente en la presente memoria descriptiva, la invención, en un aspecto, se refiere a compuestos útiles como terapias antipalúdicas, procedimientos para prepararlas, composiciones farmacéuticas que las comprenden y procedimientos para tratar y/o prevenir el paludismo.

40

Se describen compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula (I) o (II) tal como se describe en la presente memoria descriptiva o una de las sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas de los mismos.

45

Se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas de los mismos y un soporte farmacéuticamente aceptable.

50

Se describen también procedimientos para preparar los compuestos descritos y productos intermedios de síntesis correspondientes.

55

Se describen también procedimientos de uso de los compuestos descritos: procedimientos para el tratamiento del paludismo, procedimientos para la prevención del paludismo y procedimientos para inactivar la infección parasitaria.

60

Se describen también procedimientos para fabricar un medicamento que comprende la combinación de al menos un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas de los mismos o al menos un producto descrito con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

65

Se describen también kits que comprenden un compuesto descrito o un producto de un procedimiento descrito y uno o más de: al menos un agente que se sabe que previene el paludismo; al menos un agente conocido para tratar el paludismo; o instrucciones para tratar el paludismo.

También se describe el uso de al menos un compuesto descrito, o una sal, hidrato, solvato o polimorfo

farmacéuticamente aceptable del mismo, así como sus tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas de los mismos para la fabricación de una preparación farmacéutica para la prevención o tratamiento del paludismo.

- 5 Aunque los aspectos de la presente invención pueden describirse y reivindicarse en una clase reglamentaria particular, tal como la clase reglamentaria del sistema, se hace sólo por comodidad y un experto en la materia comprenderá que cada aspecto de la presente invención puede describirse y reivindicarse en cualquier clase reglamentaria. A no ser que se exprese lo contrario, en ningún modo se pretende que se entienda que sea preciso realizar las etapas de ninguno de los procedimientos o aspectos expuestos en la presente memoria descriptiva en un
- 10 orden específico. En consecuencia, cuando la reivindicación de un procedimiento no establece específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas no están limitadas en un orden específico, en ningún modo se pretende que, en ninguno de sus aspectos, se infiera dicho orden. Esta afirmación es válida para cualquier base no expresa de la interpretación, lo que incluye aspectos de la lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operativo, el significado directo obtenido de la organización gramatical o la puntuación o el número o tipo de
- 15 aspectos descritos en la memoria específica.

### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la potencia *in vitro* y las propiedades farmacocinéticas *in vitro* e *in vivo* de un compuesto de referencia (1247) y dos compuestos de la invención (compuesto 2 y compuesto 6) sometidos a ensayo tal como se describe en los Procedimientos 6 y 8.

La Figura 2 muestra las eficacias *in vivo* de los compuestos de la invención frente a *P. berghei* y *P. falciparum* en ratones tal como se describe en los Procedimientos 6 y 8. **1A**: % reducción en la parasitemia en ratones infectados con *P. berghei* después de cuatro días de un tratamiento oral de una vez al día con compuestos en las dosis indicadas, o un único tratamiento oral en la dosis indicada (SD). mpk: miligramos de compuesto por kilogramos de peso corporal; **1B**: reducción de la parasitemia (log parasitemia) en respuesta a dosis variables de compuestos de la invención, cada uno suministrado como 4 dosis orales diarias únicas en secuencia en ratones infectados con *P. falciparum* y *P. berghei*.

30

### DESCRIPCIÓN

La presente invención puede entenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y a los Ejemplos incluidos en la misma.

35

Antes de desvelar y describir los compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o procedimientos de la presente invención, debe entenderse que no se limitan a procedimientos de síntesis específicos salvo que se indique lo contrario, o a reactivos concretos salvo que se especifique lo contrario, ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria descriptiva tiene como finalidad describir sólo aspectos particulares y no pretende ser limitativa. Aunque en la práctica o la prueba de la presente invención pueden usarse procedimientos y materiales cualesquiera similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria descriptiva, a continuación, se describen procedimientos y materiales de ejemplo. Las publicaciones expuestas en la presente memoria descriptiva se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente memoria descriptiva debe entenderse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a antedatar dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas en la presente memoria descriptiva pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar una confirmación independiente.

45

### A. DEFINICIONES

50

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la nomenclatura para los compuestos, incluidos los compuestos orgánicos, puede proporcionarse usando nombres comunes o recomendaciones de nomenclatura de la IUPAC, la IUBMB o los CAS. Cuando se presentan una o más características estereoquímicas, pueden emplearse las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica con el fin de designar la prioridad estereoquímica, la especificación *E/Z* y similares. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se proporciona un nombre, ya sea por reducción sistemática de la estructura del compuesto usando convenciones de denominación o por un software disponible comercialmente, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, EE.UU.).

55

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural salvo que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos, o residuos, y similares.

60

Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria descriptiva como desde "aproximadamente" un valor en particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor en particular. Cuando se expresa dicho intervalo, un aspecto

65

adicional incluye desde el valor en particular y/o hasta el otro valor en particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor en particular forma un aspecto adicional. Además, se entenderá que los puntos de extremo de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto de extremo como independientemente del otro punto de extremo. Se entenderá también que existe una serie de valores descritos en la presente memoria descriptiva, y que cada valor también se describe en la presente memoria descriptiva como "aproximadamente" ese valor en particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces se describe también "aproximadamente 10". Se entenderá también que se describe asimismo cada unidad entre dos unidades en particular. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces se describen también 11, 12, 13 y 14.

Las referencias en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de cierre a partes en peso de un elemento o componente en particular en una composición denotan la relación ponderal entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el cual se expresa una parte en peso. Así, en un compuesto que contiene 2 partes en peso de componente X y 5 partes en peso de componente Y, X e Y están presentes en una proporción ponderal de 2:5, y están presentes en dicha proporción con independencia de que en el compuesto se contengan componentes adicionales.

Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, salvo que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia tiene lugar y otros en los que no.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sujeto" puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Así, el sujeto de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva puede ser un ser humano, un primate no humano, un caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no denota una edad o un sexo en particular. Así, pretende cubrirse a sujetos adultos y recién nacidos, así como a fetos, masculinos o femeninos. En un aspecto, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un primate (por ejemplo, un ser humano). Un paciente se refiere a un sujeto afligido por una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratamiento" se refiere al tratamiento médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, estado patológico o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente hacia la mejoría de una enfermedad, estado patológico o trastorno, e incluye también el tratamiento de las causas, es decir, un tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, estado patológico o trastorno asociados. Además, este término incluye tratamiento paliativo, es decir, un tratamiento diseñado para aliviar los síntomas más que para curar la enfermedad, estado patológico, o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, un tratamiento dirigido a minimizar o inhibir total o parcialmente el desarrollo de la enfermedad, estado patológico o trastorno asociados; y tratamiento de sostén, es decir, un tratamiento empleado como suplemento de otra terapia específica dirigida a la mejoría de la enfermedad, estado patológico o trastorno asociados. En diversos aspectos, el término cubre cualquier tratamiento de un sujeto, incluido un mamífero (por ejemplo, un ser humano), e incluye: (i) la prevención para que la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero para el cual todavía no se ha diagnosticado que la padezca; (ii) la inhibición de la enfermedad, es decir, la interrupción de su desarrollo; o (iii) el alivio de la enfermedad, es decir, la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate, y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" también incluye animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a excluir, evitar, obviar, anticiparse, detener u obstaculizar que algo suceda, especialmente mediante una acción anticipada. Debe entenderse que cuando en la presente memoria descriptiva se usa reducir, inhibir o prevenir, salvo que se indique específicamente lo contrario, se describe también expresamente el uso de las otras dos palabras.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "diagnosticado" significa que ha sido objeto de una exploración física por un experto en la materia, por ejemplo, un médico, que ha encontrado que tiene una dolencia que puede ser diagnosticada o tratada por los compuestos, composiciones o procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la frase "identificado por estar necesitado de tratamiento para un trastorno", o similares, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, puede identificarse que un sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno basándose en un diagnóstico anterior por un experto en la materia y posteriormente se somete a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación puede ser realizada, en un aspecto, por una persona diferente de la persona que hizo el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración puede ser realizada por

una persona que posteriormente realiza la administración.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier procedimiento consistente en proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos procedimientos son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraauricular, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal y administración parenteral, incluyendo administración inyectable tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; es decir, administrarse para tratar una enfermedad o dolencia existente. En varios aspectos más, una preparación puede administrarse de forma profiláctica; es decir, administrarse para la prevención de una enfermedad o dolencia.

El término "puesta en contacto" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a poner juntos un compuesto descrito y una célula, receptor diana u otra entidad biológica de manera que el compuesto puede afectar a la actividad de la diana (por ejemplo, sujeto, célula, etc.), ya sea directamente; es decir, por interacción con la diana en sí, o indirectamente; es decir, por interacción con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la cual es dependiente la actividad de la diana.

Tal como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos "cantidad eficaz" y "efectivo en cantidad" se refieren a una cantidad que es suficiente para conseguir el resultado deseado o para tener un efecto en una dolencia no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para alcanzar el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto en síntomas no deseados, pero en general es insuficiente para provocar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o concurrentemente con el compuesto específico empleado y factores semejantes bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, en la técnica se conoce bien que conviene iniciar las dosis de un compuesto en niveles inferiores a los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y para aumentar gradualmente la dosis hasta que se alcance el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis con fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dicha cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de contraindicaciones. La dosificación puede variar, y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días. Puede encontrarse orientación en la bibliografía sobre las dosificaciones apropiadas para clases determinadas de productos farmacéuticos. En varios aspectos adicionales, una preparación puede administrarse en una "cantidad profilácticamente eficaz"; es decir, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o dolencia. El término "cantidad eficaz" incluye "cantidad eficaz para profilaxis" así como "cantidad eficaz para tratamiento". El término "cantidad eficaz para profilaxis" se refiere a una concentración de compuesto de la presente invención que es eficaz para inhibir, reducir la probabilidad de la enfermedad por parásitos palúdicos o prevenir la infección palúdica o prevenir el inicio retardado de la enfermedad por parásitos palúdicos, cuando se administra antes de la infección, es decir, antes, durante y/o ligeramente después del periodo de exposición a parásitos palúdicos.

El término "profilaxis" incluye profilaxis causal, es decir, actividad antipalúdica que comprende la prevención del desarrollo preeritrocitario del parásito, profilaxis supresora, es decir, actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la infección en la fase sanguínea y profilaxis terminal, es decir, actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la infección en la fase intrahepática. Este término incluye profilaxis primaria (es decir, prevención de la infección inicial) en la que el compuesto antipalúdico se administra antes, durante y/o después del periodo de exposición a parásitos palúdicos y profilaxis terminal (es decir, para prevenir recidivas o inicio retardado de los síntomas clínicos del paludismo) cuando el compuesto antipalúdico se administra hacia el final y/o ligeramente después del periodo de exposición a parásitos palúdicos pero antes de los síntomas clínicos. Normalmente, contra las infecciones por *P. falciparum* se usa profilaxis de supresión mientras que contra *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, se usa profilaxis terminal. De forma similar, el término "cantidad eficaz para tratamiento" se refiere a una concentración de compuesto que es eficaz para tratar la infección del paludismo, por ejemplo, que conduce a una reducción en el número de parásitos en sangre después de exploración microscópica cuando se administra después de producida la infección.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "CE<sub>50</sub>" pretende referirse a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para el 50% de perturbación de un procedimiento biológico, o componente de un procedimiento, que incluye una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc., *in vitro*. En un aspecto, una CE<sub>50</sub> (en general se usa DE<sub>50</sub> para *in vivo* y describe la dosis en mg/kg dada para provocar un efecto del 50%; DE<sub>90</sub> se refiere a un efecto del 90%) puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para el 50% de perturbación *in vivo*, tal como se definirá en detalle más adelante en la

presente memoria descriptiva. En un aspecto adicional, CE<sub>50</sub> se refiere a la concentración de agonista que provoca una respuesta a mitad de camino entre la respuesta basal y máxima. En un aspecto adicional más, la respuesta es *in vitro*.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "CI<sub>50</sub>", pretende referirse a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para el 50% de inhibición de un procedimiento biológico, o componente de un procedimiento, que incluye una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. En un aspecto, una CI<sub>50</sub> puede referirse a la concentración de una sustancia que se requiere para el 50% de inhibición *in vivo*, tal como se definirá en detalle más adelante en la presente memoria descriptiva. En un aspecto adicional, la
- 10 CI<sub>50</sub> se refiere la concentración inhibitoria (CI) a mitad de máximo (50%) de una sustancia. En un aspecto adicional más, la inhibición se mide *in vitro*.

El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es deseable biológicamente o de otro modo, es decir, que no provoca un nivel inaceptable de efectos biológicos no deseables ni interacción de una forma

15 perjudicial.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto progenitor (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva) y cuya estructura es suficientemente similar a las descritas en la presente memoria descriptiva

20 y basándose en esa semejanza, un experto en la materia esperaría que mostrar las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados, o para inducir, como precursor, las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados. Los derivados de ejemplo incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un compuesto progenitor.

25 Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Los ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos,

30 aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes de humectación, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse

35 mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retardan la absorción. Las formas de depot inyectables se preparan mediante formación de matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros

40 biodegradables tales como polilactida-poliglucólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la proporción entre fármaco y polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de tipo depot se preparan también incluyendo el fármaco liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtrado a través de un filtro de retención bacteriana o incorporando agentes

45 esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Los soportes inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como lactosa. De forma conveniente, al menos el 95% en peso de las partículas del ingrediente activo tienen un tamaño de partícula efectivo en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

50 Un residuo de una especie química, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de cierre, se refiere a la fracción que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción en particular o la formulación o producto químico posterior, con independencia de si la fracción se obtiene realmente de la especie química. Así, un residuo de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- en el poliéster, con independencia de si etilenglicol se usó para preparar el poliéster. De forma similar, un residuo de ácido sebácico

55 en un poliéster se refiere a una o más fracciones -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO- en el poliéster, con independencia de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen

60 sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos y aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos más adelante. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente descripción, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener

65 sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en la presente memoria descriptiva que cumplan con las valencias de los heteroátomos. La presente descripción no pretende estar limitada de ningún modo por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Además, los

términos "sustitución" o "sustituido por" incluyen el caso implícito de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación tal como por reordenación, ciclado, eliminación, etc. También se contempla que, en algunos aspectos, salvo que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden ser también opcionalmente sustituidos (es decir, sustituidos o no sustituidos adicionalmente).

En la definición de diversos términos en la presente memoria descriptiva se usan varios términos, "A<sup>1</sup>", "A<sup>2</sup>", "A<sup>3</sup>" y "A<sup>4</sup>" como símbolos genéricos para representar diversos sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los descritos en la presente memoria descriptiva, y cuando se define en un caso que pueden ser ciertos sustituyentes, en otro caso pueden definirse como otros sustituyentes.

El término "alquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un grupo de hidrocarburos saturados ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo puede estar también sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

A lo largo de la memoria descriptiva "alquilo" se usa generalmente para referirse a grupos alquilo no sustituidos alquilo y a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos se refieren también específicamente en la presente memoria descriptiva mediante la identificación del sustituyente o sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" o "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido por uno o más haluros, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. El término "alcoxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido por uno o más grupos alcoxi, tal como se describe más adelante. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido por uno o más grupos amino, tal como se describe más adelante, y similares. Cuando en un caso se usa "alquilo" y en otro caso se usa un término específico como "alquilalcohol", no implica que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos tales como "alquilalcohol" y similares. Esta práctica se usa también para otros grupos descritos en la presente memoria descriptiva. Es decir, mientras un término como "cicloalquilo" se refiere a fracciones de cicloalquilo sustituidas y no sustituidas, en la presente memoria descriptiva pueden identificarse específicamente además las fracciones sustituidas; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido en particular puede referirse, por ejemplo, como un "alquilcicloalquilo". De forma similar, un alcoxi sustituido puede referirse específicamente, por ejemplo, como un "alcoxi halogenado", un alqueno sustituido en particular puede ser, por ejemplo, un "alquenalcohol", y similares. De nuevo, la práctica de uso de un término general, tal como "cicloalquilo", y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo", no significa que el término general no incluya también el término específico.

El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un anillo no aromático basado en carbono compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo tal como se define anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquilo", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "grupo polialquilenilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un grupo que tiene dos o más CH<sub>2</sub> grupos unidos entre sí. El grupo polialquilenilo puede representarse por la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-, en la que "a" es un número entero de 2 a 500.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" tal como se usan en la presente memoria descriptiva se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace de éter; es decir, un "alcoxi" grupo puede definirse como -OA<sup>1</sup> en el que A<sup>1</sup> es alquilo o cicloalquilo tal como se define anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se acaba de describir; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como -OA<sup>1</sup>-OA<sup>2</sup> o -OA<sup>1</sup>-(OA<sup>2</sup>)<sub>a</sub>-OA<sup>3</sup>, en el que "a" es un número entero de 1 a 200 y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término "alqueno" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un grupo de hidrocarburos de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas como (A<sup>1</sup>A<sup>2</sup>)C=C(A<sup>3</sup>A<sup>4</sup>) pretenden incluir los isómeros *E* y *Z*. Así puede suponerse en las fórmulas estructurales de la presente memoria descriptiva en las que está presente un alqueno asimétrico, o puede indicarse explícitamente mediante el símbolo de enlace C=C. El grupo alqueno puede estar sustituido por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino,

cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "cicloalquenilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, 5 ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo y similares. El término "heterocicloalquenilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo tal como se define anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquenilo", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido 10 por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describe en la presente 15 memoria descriptiva.

El término "alquinilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un grupo de hidrocarburos de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, 20 cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "cicloalquinilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquinilo grupos incluyen, pero no se limitan a, cicloheptenilo, ciclooctenilo, 25 ciclononinilo, y similares. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo tal como se define anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquinilo", en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o 30 fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "arilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva es un grupo 35 que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno, y similares. El término "arilo" también incluye "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado en el anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. De forma similar, el término "no heteroarilo", que se incluye también en el término "arilo", define un grupo que contiene 40 un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de "arilo". Biarilo se refiere a dos 45 grupos arilo que están unidos entre sí por medio de una estructura de anillo fusionada, como en el naftaleno, o que están unidos por medio de uno o más enlaces carbono-carbono, como en el bifenilo.

El término "aldehído" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-C(O)H$ . A lo largo de la presente memoria descriptiva "C(O)" es una notación abreviada de un grupo carbonilo, es decir,  $C=O$ . 50

Los términos "amina" o "amino" tal como se usan en la presente memoria descriptiva se representan por la fórmula  $-NA^1A^2$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, o un grupo heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "alquilamino" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-NH(-alquilo)$  en la que alquilo es tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo 55 butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino, y similares.

El término "dialquilamino" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-N(-alquilo)_2$  en la que alquilo es tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, 60 grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-etil-N-propilamino y similares.



El término "ácido carboxílico" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-C(O)OH$ .

5 El término "éster" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-OC(O)A^1$  o  $-C(O)OA^1$ , en la que  $A^1$  puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "poliéster" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$  o  $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, o heteroarilo descrito en la presente memoria descriptiva y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es el término usado para describir un grupo que es producido por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos de ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

15 El término "éter" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $A^1OA^2$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo descrito en la presente memoria descriptiva. El término "poliéter" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-(A^1O-A^2O)_a-$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo descrito en la presente memoria descriptiva y "a" es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

25 El término "haluro" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a los halógenos fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "heterociclo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos individuales y multicíclicos en los que al menos uno de los miembros del anillo es distinto del carbono. El heterociclo incluye acetidina, dioxano, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxazol, oxazol, que incluye, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, piperacina, piperidina, piracina, pirazol, piridacina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetracina, que incluye 1,2,4,5-tetracina, tetrazol, que incluye 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, tiadiazol, que incluye, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, y 1,3,4-tiadiazol, tiazol, tiofeno, triacina, que incluye 1,3,5-triacina y 1,2,4-triacina, triazol, que incluye, 1,2,3-triazol, 30 1,3,4-triazol, y similares.

El término "hidroxilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-OH$ .

35 El término "cetona" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $A^1C(O)A^2$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "azida" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-N_3$ .

40 El término "nitro" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-NO_2$ .

El término "nitrilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-CN$ .

45 El término "sililo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-SiA^1A^2A^3$ , en la que  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

50 El término "sulfo-oxo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por las fórmulas  $-S(O)A^1$ ,  $-S(O)_2A^1$ ,  $-OS(O)_2A^1$  o  $-OS(O)_2OA^1$ , en las que  $A^1$  puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva. A lo largo de la presente memoria descriptiva "S(O)" es una notación abreviada para  $S=O$ . El término "sulfonilo" se usa en la presente memoria descriptiva para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula  $-S(O)_2A^1$ , en la que  $A^1$  puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "sulfona" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $A^1S(O)_2A^2$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva. El término "sulfóxido" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $A^1S(O)A^2$ , en la que  $A^1$  y  $A^2$  pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El término "tiol" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se representa por la fórmula  $-SH$ .

65 "R<sup>1</sup>", "R<sup>2</sup>", "R<sup>3</sup>", "R<sup>n</sup>", en la que n es un número entero, tal como se usa en la presente memoria descriptiva pueden poseer, independientemente, uno o más de los grupos enumerados anteriormente. Por ejemplo, si R<sup>1</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente por

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro, y similares. Dependiendo de los grupos que se seleccionan, puede incorporarse un primer grupo en un segundo grupo o, alternativamente, el primer grupo puede pender (es decir, estar unido) del segundo grupo. Por ejemplo, con la frase "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino puede incorporarse en la estructura principal del grupo alquilo. Alternativamente, el grupo amino puede estar unido a la estructura principal del grupo alquilo. La naturaleza del grupo o los grupos que se seleccionan determinará si el primer grupo está integrado o unido en el segundo grupo.

Tal como se describe en la presente memoria descriptiva, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada están sustituidos por un sustituyente adecuado. Salvo que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando en una estructura dada puede sustituirse en más de una posición con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables o viables químicamente. También se contempla que, en algunos aspectos, salvo que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar opcionalmente sustituidos (es decir, sustituidos o no sustituidos).

El término "estable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en algunos aspectos, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los objetivos descritos en la presente memoria descriptiva.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)O^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(O^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que puede estar sustituido por  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que puede estar sustituido por  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , que puede estar sustituido por  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido por  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)O^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)O^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)O^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(O^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(O^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(O^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(alquileo C_{1-4}$  lineal o ramificado) $O-N(R^\circ)_2$ ; o  $-(alquileo C_{1-4}$  lineal o ramificado) $C(O)ON(R^\circ)_2$ , en el que cada  $R^\circ$  puede estar sustituido tal como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ -anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente saturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de  $R^\circ$ , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos tal como se define más adelante.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en  $R^\circ$  (o el anillo formado tomando dos ocurrencias independientes de  $R^\circ$  junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno,  $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$ ,  $-(haloR^\circ)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(O^\circ)_2$ ,  $-O(haloR^\circ)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)O^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\circ_3$ ,  $-OSiR^\circ_3$ ,  $-C(O)SR^\circ$ ,  $-(alquileo C_{1-4}$  lineal o ramificado) $C(O)O^\circ$ , o  $-SSR^\circ$  en los que cada  $R^\circ$  no está sustituido o en los que el precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado o parcialmente saturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de  $R^\circ$  incluyen  $=O$  y  $=S$ .

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^\circ_2$ ,  $=NNHC(O)R^\circ$ ,  $=NNHC(O)O^\circ$ ,  $=NNHS(O)_2R^\circ$ ,  $=NR^\circ$ ,  $=NOR^\circ$ ,  $-O(C(R^\circ)_2)_2-3O-$ , o  $-S(C(R^\circ)_2)_2-3S-$ , en el que cada ocurrencia independiente de  $R^\circ$  se selecciona entre hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$  que puede ser sustituido tal como se define más adelante, o un anillo saturado, parcialmente no saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles adyacentes de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen:  $-O(CR^\circ_2)_2-3O-$ , en el que cada ocurrencia independiente de  $R^\circ$  se selecciona entre hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$  que puede ser sustituido tal como se define más adelante, o un anillo saturado, parcialmente no saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $R^\circ$  incluyen halógeno,  $-R^\circ$ ,  $-(haloR^\circ)$ ,  $-OH$ ,  $-O^\circ$ ,  $-O(haloR^\circ)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O^\circ$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\circ$ ,  $-NR^\circ_2$  o  $-NO_2$ , en los que cada  $R^\circ$  es no sustituido o en los que el precedido por "halo" está sustituido sólo por uno o más halógenos, y es independientemente alifático  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  o un anillo saturado, parcialmente saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen  $-R^{\dagger}$ ,  $-NR_2^{\dagger}$ ,  $-C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)O^{\dagger}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2NR_2^{\dagger}$ ,  $-C(S)NR_2^{\dagger}$ ,  $-C(NH)NR_2^{\dagger}$ , o  $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ; en el que cada  $R^{\dagger}$  es independientemente hidrógeno, alifático  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido tal como se define más adelante,  $-OPh$  no sustituido o un anillo saturado, parcialmente no saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de  $R^{\dagger}$ , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios forman un anillo saturado, parcialmente no saturado o arilo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

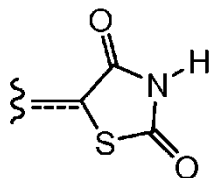
Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $R^{\dagger}$  son independientemente halógeno,  $-R^{\dagger}$ ,  $-(haloR^{\dagger})$ ,  $-OH$ ,  $-O^{\dagger}$ ,  $-O(haloR^{\dagger})$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O^{\dagger}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{\dagger}$ ,  $-NR_2^{\dagger}$  o  $-NO_2$ , en los que cada  $R^{\dagger}$  no está sustituido o en los que el precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente saturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de extraer electrones que puede ser desplazado como una especie estable, tomando los electrones de enlace. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros y ésteres de sulfonato, que incluyen, pero no se limitan a, triflato, mesilato, tosilato, brosilato y haluros.

Los términos "grupo hidrolizable" y "fracción hidrolizable" se refieren a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, sin limitación, haluros ácidos, ácidos carboxílicos activados y diversos grupos protectores conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

El término "residuo orgánico" define un carbono que contiene un residuo, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero no se limita a los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente en la presente memoria descriptiva. Los residuos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluye oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo o alquilos sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino monosustituido o disustituido, grupos amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender preferentemente de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15, átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un residuo orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

Un sinónimo muy cercano del término "residuo" es el término "radical", que tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de cierre, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descritos en la presente memoria descriptiva, con independencia de cómo se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidindiona en un compuesto particular tiene la estructura



con independencia de si la tiazolidindiona se usa para preparar el compuesto. En algunas realizaciones el radical (por ejemplo, un alquilo) puede ser modificado adicionalmente (es decir, sustituido alquilo) uniendo al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es fundamental para la presente invención salvo que se indique lo contrario en algún lugar de la presente memoria descriptiva.

"Radicales orgánicos", tal como se define y se usa el término en la presente memoria descriptiva, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos tienen a menudo hidrógeno unido al menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo, de un radical orgánico que no comprende no átomos inorgánicos es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, lo

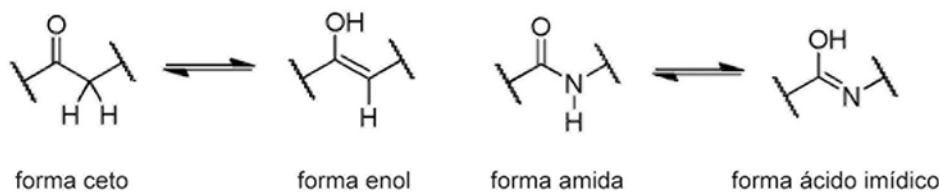
- que incluye halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen pero no se limitan a radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfino, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, 5 alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en los que los términos se definen en otra parte en la presente memoria descriptiva. Algunos ejemplos no limitativos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.
- 10 "Radicales inorgánicos", tal como se define y se usa el término en la presente memoria descriptiva, no contienen átomos de carbono y por tanto comprenden sólo átomos distintos del carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones unidas de átomos seleccionados entre hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio y halógenos tales como fluoro, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes individualmente o unidos en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o 15 preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos tal como se enumera anteriormente unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, radicales inorgánicos amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato, y similares conocidos comúnmente. Los radicales inorgánicos no tienen unidos a los mismos elementos metálicos de la tabla periódica (tales como metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos o metales actínidos), aunque dichos iones metálicos pueden servir en 20 ocasiones como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un radical inorgánico sulfato, fosfato o aniónico similar. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o los elementos de gases nobles, salvo que se indique específicamente lo contrario en algún lugar en la presente memoria descriptiva.
- 25 Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más dobles enlaces y, así, dar lugar potencialmente a isómeros cis/trans (E/Z), así como otros isómeros conformacionales. Salvo que se indique lo contrario, la invención incluye todos dichos isómeros posibles, así como las mezclas de dichos isómeros. Salvo que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados sólo como líneas continuas y no como líneas discontinuas o quebradas contempla todos los isómeros posibles, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y 30 una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más centros asimétricos y, así, potencialmente dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. Salvo que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos dichos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se incluyen 35 también las mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis usados para preparar dichos compuestos, o en el uso procedimientos de racemización o epimerización conocidos para los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.
- 40 Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de girar el plano de luz plano-polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz plano-polarizada (rotación óptica, denotada por  $[\alpha]_D$ ) por el compuesto, con (-) o l que significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es 45 dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos con la salvedad de que son imágenes especulares no superponibles uno del otro. Un estereoisómero específico puede referirse también como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se refiere como mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden existir en 50 diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (\*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas descritas, debe entenderse que en la fórmula están comprendidas las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por tanto los dos enantiómeros y mezclas de los mismos. Tal como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral puede representarse como una línea quebrada 55 (enlaces con los átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o sucesión de líneas paralelas cortas (enlaces con los átomos por debajo del plano). Cuando es específica, puede usarse el sistema de Cahn-Ingold-Prelog para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral, aunque, salvo que se defina específicamente, la indicación de átomos por encima o por debajo del plano no implica necesariamente una definición de configuración absoluta. Según un aspecto particular de la invención, los compuestos de la invención 60 comprenden racematos con estereoquímica trans.
- Según otro aspecto particular de la invención, los compuestos de la invención son dextrorrotatorios (d) y tienen un signo (+) de rotación óptica
- 65 Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en abundancia no natural. Los compuestos descritos pueden ser compuestos marcados

isotópicamente o sustituidos isotópicamente idénticos a los descritos, pero para el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico presentes normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluoro y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos de tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede permitir ciertas ventajas terapéuticas derivadas de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, con ello, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos en general pueden prepararse realizando los procedimientos indicados más adelante, sustituyendo el reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo marcado no isotópicamente.

Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes como solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa, y el solvato a menudo se refiere como hidrato. Los compuestos pueden estar presentes en forma de hidrato, que puede obtenerse, por ejemplo, por cristalización a partir de un disolvente o de una solución acuosa. En relación con ello, puede combinarse una, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o agua con los compuestos según la invención para formar solvatos e hidratos. Salvo que se indique lo contrario, la invención incluye todos los solvatos posibles.

El término "cocrystal" significa una asociación física de dos o más moléculas que consiguen su estabilidad a través de una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan una estructura estable en la red cristalina. En algunos casos, las moléculas huésped se incorporan en la red cristalina en forma de anhidratos o solvatos, véase por ejemplo "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., y cols., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de cocrystalos incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico.

Se observará también que algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden estar presentes como un equilibrio de tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un  $\alpha$ -hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma ceto y la forma enol.

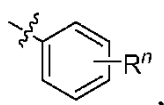


De forma similar, las amidas con un N-hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma amida y la forma ácido imídico. Salvo que se indique lo contrario, la invención incluye todos los tautómeros posibles.

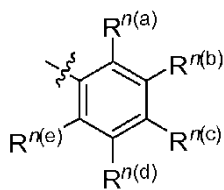
Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o sus modificaciones. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir enormemente de sus propiedades físicas. Los compuestos según la invención pueden estar presentes en diferentes formas polimórficas, siendo posible que las modificaciones particulares sean metaestables. Salvo que se indique lo contrario, la invención incluye todas las formas polimórficas posibles.

En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede representarse por una fórmula:

50



que se entiende que equivale a una fórmula:



en la que  $n$  es normalmente un número entero. Es decir, se entiende que  $R^n$  representa cinco sustituyentes independientes,  $R^{n(a)}$ ,  $R^{n(b)}$ ,  $R^{n(c)}$ ,  $R^{n(d)}$ ,  $R^{n(e)}$ . Por "sustituyentes independientes", se entiende que cada sustituyente  $R$  puede definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso  $R^{n(a)}$  es halógeno, entonces en ese caso  $R^{n(b)}$  no es necesariamente halógeno.

Algunos materiales, compuestos, composiciones y componentes descritos en la presente memoria descriptiva pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente usando técnicas conocidas en general por los expertos en la materia. Por ejemplo, los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos y las composiciones descritos están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia según los procedimientos expuestos en la bibliografía tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

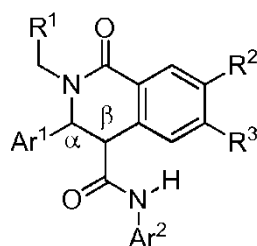
A no ser que se exprese lo contrario, en ningún modo se pretende que para ninguno de los procedimientos expuestos en la presente memoria descriptiva deba interpretarse que es preciso ejecutar estas etapas en un orden específico. En consecuencia, cuando la reivindicación de un procedimiento no incluya realmente un orden en que haya que seguir las etapas o en las reivindicaciones o descripciones no se declare específicamente que las etapas deben limitarse a un orden específico, en ningún modo se pretende que se infiera un orden, en ningún aspecto. Este principio se cumple para cualquier base no expresa posible de interpretación, que incluye: cuestiones de lógica referidas a la ordenación de las etapas o al flujo operativo; el significado simple derivado de la organización gramatical o la puntuación; y el número o tipo de realizaciones descritas en la memoria descriptiva.

Se describen los componentes que se usarán para preparar las composiciones de la invención, así como las composiciones en sí que se usarán en los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva. Estos y otros materiales se desvelan en la presente memoria descriptiva, y debe entenderse que cuando se desvelan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc., de estos materiales la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos que pudieran no desvelarse explícitamente, todas ellas se contemplan y se describen específicamente en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, si se desvela y expone un compuesto en particular y se expone una serie de modificaciones que pueden realizarse en una serie de moléculas que incluyen los compuestos, se contemplan específicamente todos ellos y cualquier combinación y permutación del compuesto y las modificaciones que son posibles salvo que se indique específicamente lo contrario. Así, si se desvela una clase de moléculas A, B y C así como una clase de moléculas D, E y F y se desvela un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces aun cuando no se indiquen todas individualmente se consideran incluidas de forma individual y colectiva todas las combinaciones significativas, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F. De forma similar, también se desvela cualquier subconjunto o combinación de estas. Así, por ejemplo, se consideraría que se desvela el subgrupo de A-E, B-F y C-E. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente solicitud que incluyen, pero no se limitan a, las etapas en los procedimientos de preparación y uso de las composiciones de la invención. Así, si existen diversas etapas adicionales que pueden realizarse debe entenderse que cada una de estas etapas adicionales puede realizarse con cualquier realización o combinación de realizaciones específicas de los procedimientos de la invención.

Debe entenderse que las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva tienen ciertas funciones. En la presente memoria descriptiva se desvelan algunos requisitos estructurales para realizar las funciones descritas, y debe entenderse que existen diversas estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras descritas, y que estas estructuras alcanzarán normalmente el mismo resultado.

## B. COMPUESTOS

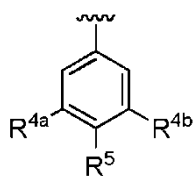
En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), que tienen una estructura representada por una fórmula (II):



(II)

en la que Ar<sup>1</sup> es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre 4-isoxazolilo, 4-pirazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 3-piridinilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo; en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo y ciclobutilo y, si la valencia lo permite, está sustituido por 0-3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxilo y etoxilo; en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo; en el que los sustituyentes de anillo en los átomos de carbono denotados con los marcadores α y β tienen una configuración *trans*; en la que Ar<sup>2</sup> tiene una estructura representada por una fórmula:

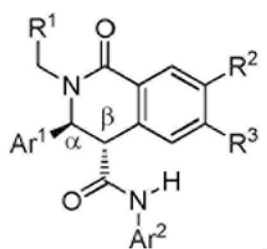
10



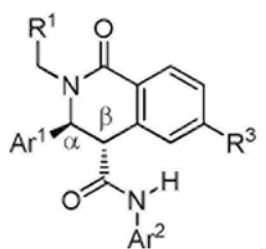
en la que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en la que R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; siempre que si Ar<sup>1</sup> es tioenilo no sustituido, entonces R<sup>1</sup> no es isopropilo, así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos.

En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula seleccionada entre:

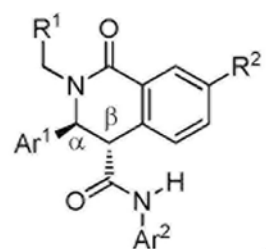
20



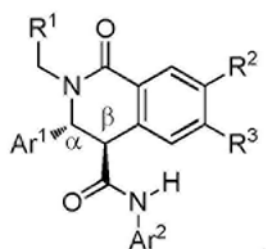
(IIa)



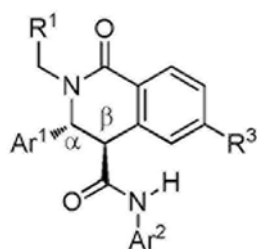
(IIb)



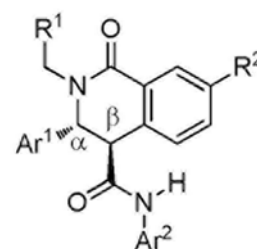
(IIc)



(IId)

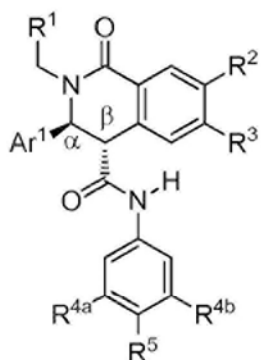


(IIe)

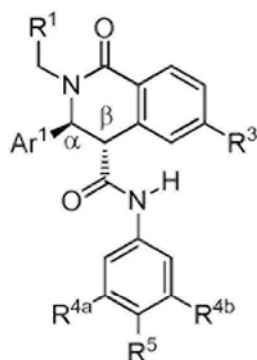


(IIf)

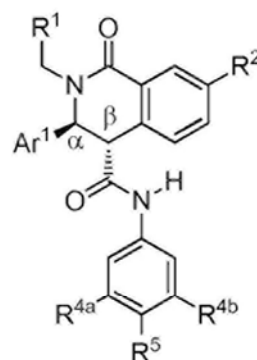
En un aspecto adicional, el compuesto tiene una estructura representada por una fórmula seleccionada entre:



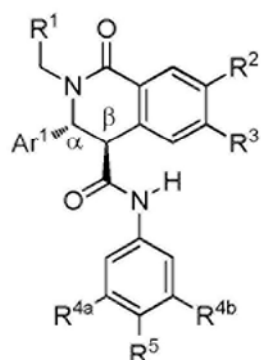
(IIg)



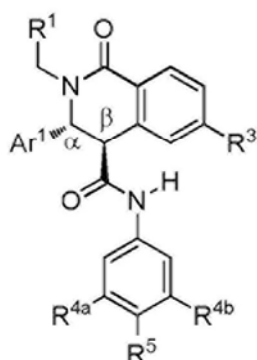
(IIh)



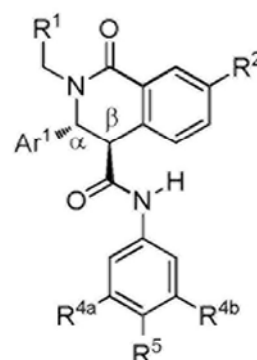
(IIi)



(IIj)



(IIk)



(IIl)

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que Ar se selecciona entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan 5 independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F; R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>.

En un aspecto adicional, compuestos de la invención son dextrorrotatorio (d) y tienen un signo (+) de rotación óptica.

En un aspecto, el compuesto muestra actividad contra uno o más protistas eucariotas del género Plasmodium.

10

## 1. ESTRUCTURA

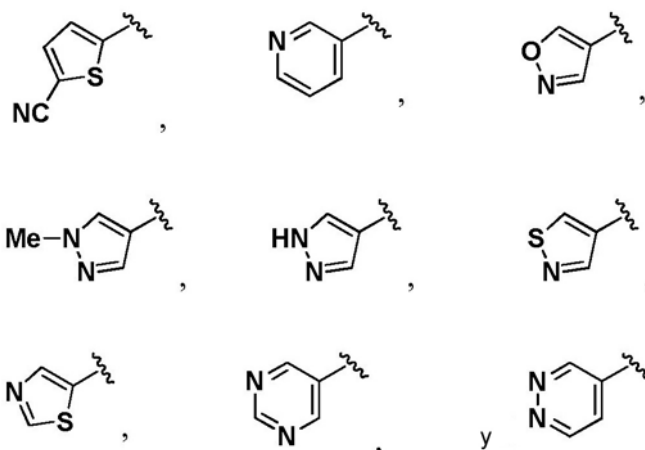
Los compuestos descritos pueden tener sustituyentes tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

### 15 a. GRUPOS AR O AR<sup>1</sup>

En un aspecto, Ar o Ar<sup>1</sup> se seleccionan entre heteroarilo monocíclico seleccionado entre 4-isoxazolilo, 4-pirazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo. En un aspecto adicional, Ar<sup>1</sup> es tiofenilo no sustituido. En un aspecto adicional, Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 3-piridinilo, 4-isoxazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 4-pirazolilo, 4-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo. En un aspecto adicional, Ar<sup>1</sup> tiene una estructura seleccionada entre:

20

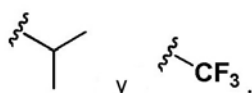




En un aspecto adicional, Ar o Ar<sup>1</sup> se seleccionan entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo.

### 5 b. GRUPOS R<sup>1</sup> GRUPOS

En un aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo y ciclobutilo y, si la valencia lo permite, está sustituido por 0-3 grupos (por ejemplo, 0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3 ó 2-3 grupos) seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxilo y etoxilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> no es isopropilo. En otro aspecto adicional, R<sup>1</sup> se selecciona entre metilo, n-propilo, i-propilo y ciclopropilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> se selecciona entre metilo, n-propilo, i-propilo y ciclopropilo, opcionalmente sustituidos con 0-3 grupos seleccionados entre fluoro y metoxilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> está sustituido por 0-3 grupos seleccionados entre fluoro y metoxilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> se selecciona entre isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo y metoximetilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> es isopropilo o trifluorometilo. En un aspecto adicional, R<sup>1</sup> tiene una estructura seleccionada entre:



En otro aspecto adicional, R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, propilo, isopropilo y ciclopropilo, en particular entre CF<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH.

### c. GRUPOS R<sup>2</sup>

En un aspecto, R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo. En una realización adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo.

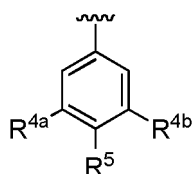
En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y fluoro. En una realización adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre H, OCH<sub>3</sub> y F.

### d. GRUPOS R<sup>3</sup>

En un aspecto, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo. En una realización adicional, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto adicional, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto adicional, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cloro y fluoro. En una realización adicional, R<sup>3</sup> se selecciona entre H, OCH<sub>3</sub> y F. En una realización adicional, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y F. En una realización adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre F u OCH<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> se selecciona entre H y fluoro. En un aspecto adicional, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los dos hidrógeno. En otro aspecto adicional, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los dos fluoro.

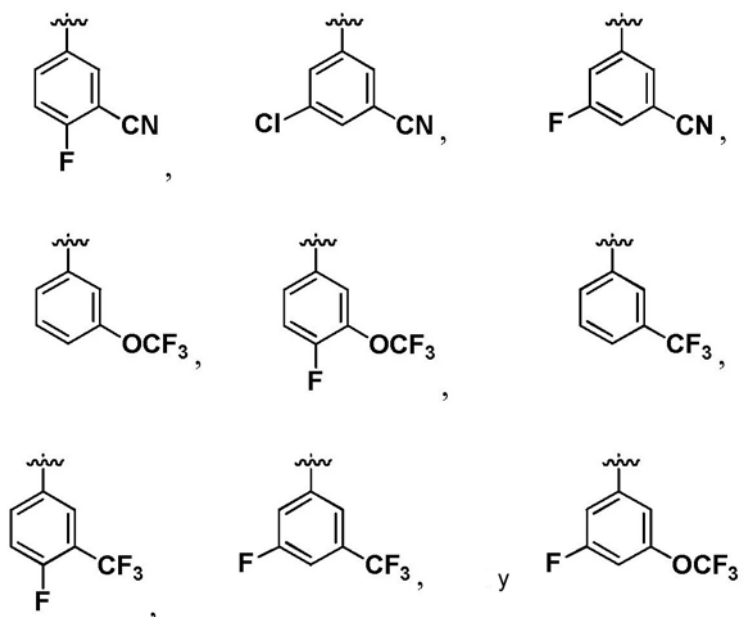
### e. GRUPOS AR<sup>2</sup>

En un aspecto, Ar<sup>2</sup> tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, Ar<sup>2</sup> se selecciona entre 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo.

En un aspecto adicional, Ar<sup>2</sup> tiene una estructura seleccionada entre:



10

#### f. GRUPOS R<sup>4</sup>/R<sup>5A,B</sup>

En un aspecto, cada uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>4a</sup>/R<sup>5a</sup> es hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>4a</sup>/R<sup>5a</sup> se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>4a</sup>/R<sup>5a</sup> se selecciona entre hidrógeno, fluoro y cloro. En un aspecto adicional, R<sup>4b</sup>/R<sup>5b</sup> es hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>4b</sup>/R<sup>5b</sup> se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>4b</sup>/R<sup>5b</sup> se selecciona entre ciano, trifluorometilo y trifluorometoxilo.

En una realización adicional, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>. En una realización adicional, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> son H y R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan entre ciano y OCF<sub>3</sub>. En una realización adicional, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> se seleccionan entre CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub> y R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan entre H, ciano, y OCF<sub>3</sub>.

25

#### g. GRUPOS R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup>

En un aspecto, R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> se selecciona entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto adicional, R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno y fluoro. En una realización adicional, R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> se seleccionan entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>.

En un aspecto adicional, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>5</sup> (R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup>) no son simultáneamente hidrógeno. En un aspecto adicional, R<sup>4a</sup>/R<sup>5a</sup> se seleccionan entre hidrógeno, fluoro y cloro; en los que R<sup>4b</sup>/R<sup>5b</sup> se seleccionan entre ciano, trifluorometilo y trifluorometoxilo; y en los que R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> se seleccionan entre hidrógeno y fluoro.

35

Se contempla que cada derivado descrito puede estar además opcionalmente sustituido. También se contempla que uno cualquiera o más derivados pueden omitirse opcionalmente de la invención. Debe entenderse que un compuesto descrito puede ser proporcionado por los procedimientos descritos. Se entenderá también que los compuestos descritos pueden emplearse en los procedimientos de uso descritos.

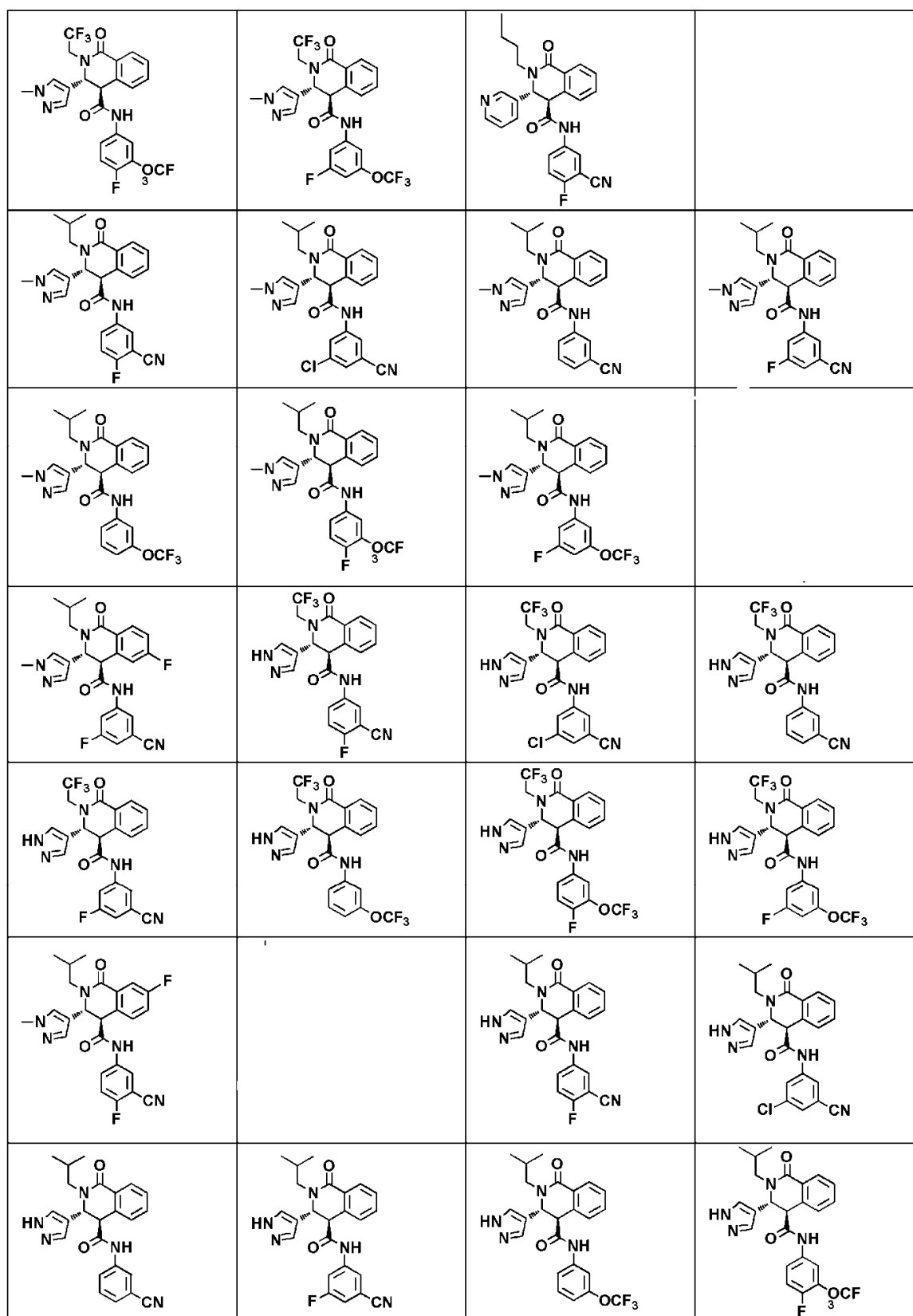
5

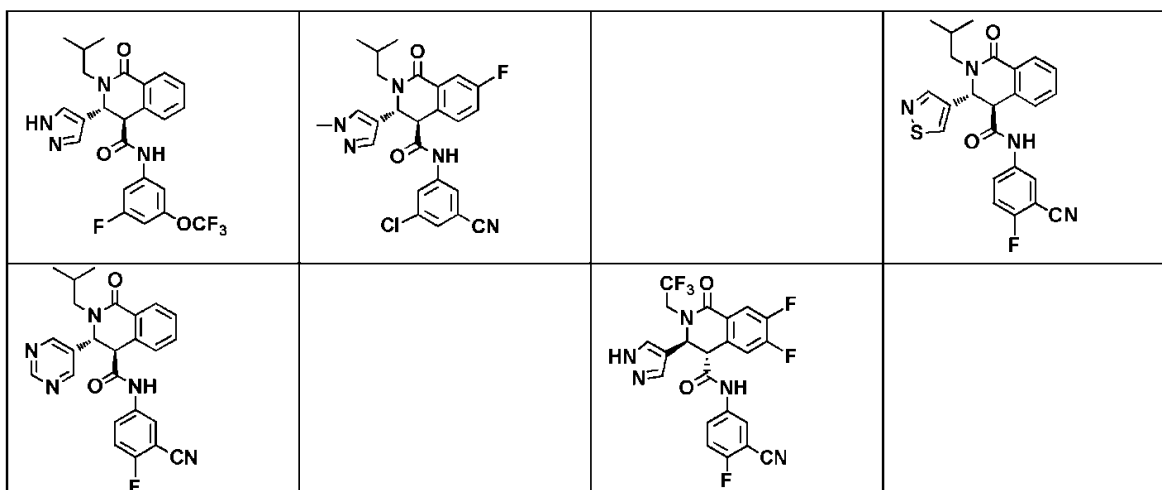
**2. COMPUESTOS DE EJEMPLO**

En un aspecto, un compuesto puede estar presente como uno o más de los compuestos mostrados en la Tabla I, o un subgrupo de los mismos:

10

**TABLA I**



Según un aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan entre el grupo siguiente:

- 5 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 10 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 15 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 20 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 25 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 30 N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 35 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 40 2-butil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 45 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-

- carboxamida;  
 2-butil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 5 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 10 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 15 N-(3-cianofenil)-2-(2-metoxietil)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 20 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 25 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(2-metoxietil)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y
- 30 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.

Según otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la invención seleccionados entre el grupo siguiente:

- 35 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 40 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 45 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 50 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 55 N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 60 N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 65 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;

- N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-butil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 5 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 10 carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 15 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 20 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 25 carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 30 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 35 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida.
- 40 Según otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la invención seleccionados entre el grupo siguiente:
- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 45 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 50 carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-  
 4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 55 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 60 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-  
 65 carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;

- N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 5 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 10 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 15 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 20 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 25 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 30 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 35 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y
- 40 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida

Según otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la invención seleccionados entre el grupo siguiente:

- 45 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.

Según otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la invención seleccionados entre el grupo siguiente:

- 50 d-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 d-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y  
 d-N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.

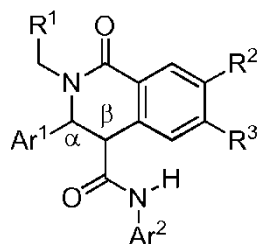
### 55 3. EJEMPLOS ESPECIFICADOS

En diversos aspectos específicos, los compuestos pueden seleccionarse de manera que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 3-piridinilo, 4-isoxazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 4-pirazolilo, 4-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo. En varios aspectos específicos, los compuestos pueden seleccionarse de manera que R<sup>1</sup> es isopropilo o trifluorometilo.

- 60 En varios aspectos específicos, los compuestos pueden seleccionarse de manera que R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y fluoro. En varios aspectos específicos, los compuestos pueden seleccionarse de manera que R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cloro y fluoro. En varios aspectos específicos, los compuestos pueden seleccionarse de manera que Ar<sup>2</sup> se selecciona entre 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometilo) fenilo, 4-fluoro-3-
- 65 (trifluorometoxi) fenilo y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo.



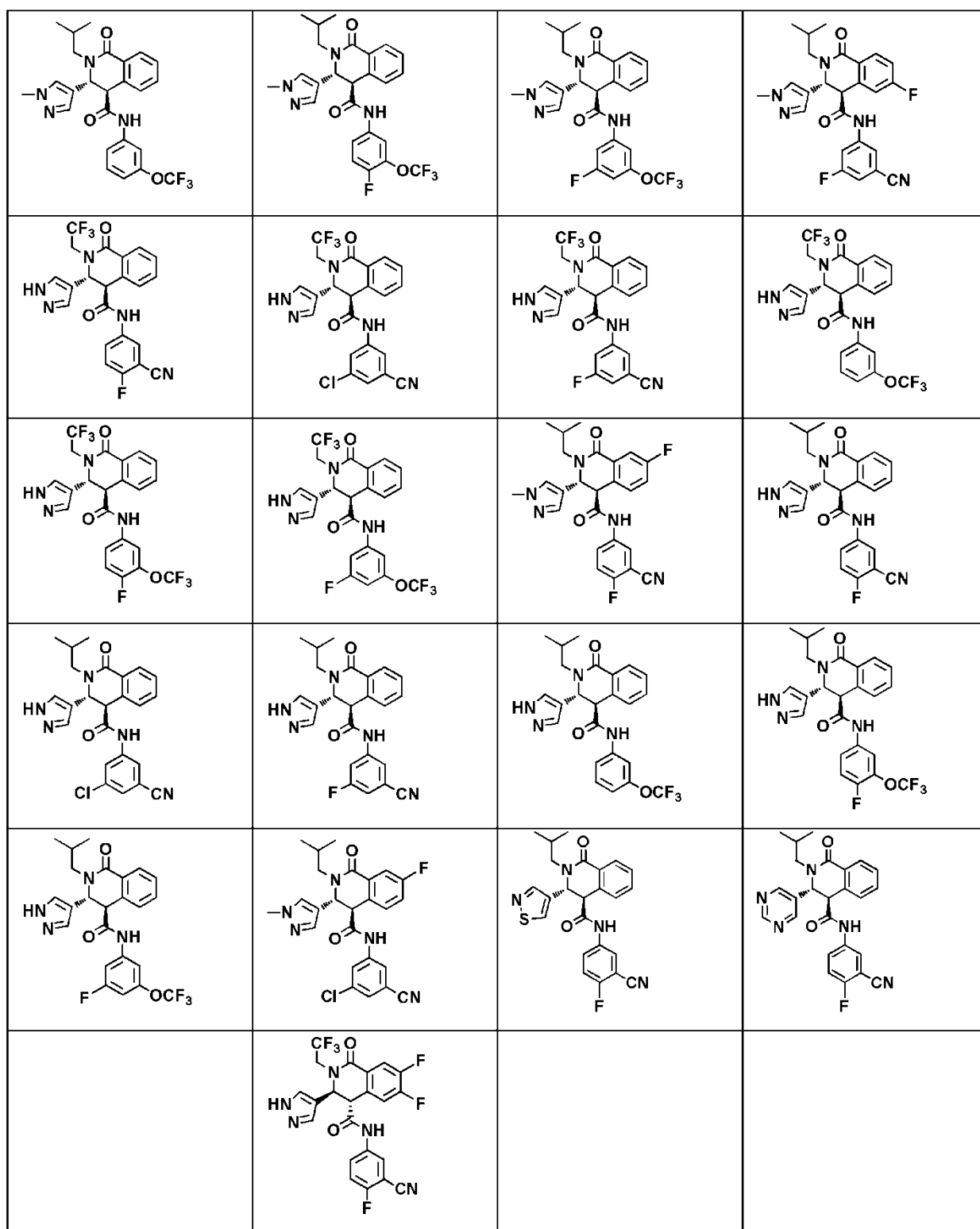
En consecuencia, en un aspecto específico, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



(II)

- 5 en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 4-isoxazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 4-pirazolilo, 4-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo; en la que R<sup>1</sup> es isopropilo o trifluorometilo; en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno y fluoro; en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, cloro, y fluoro; en el que los sustituyentes de anillo en los átomos de carbono denotados con los marcadores  $\alpha$  y  $\beta$  tienen una configuración *trans*; y en la que Ar<sup>2</sup> se selecciona entre 3-
- 10 (trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo; o una de las sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos.
- 15 En un aspecto adicional, los compuestos de la invención son dextrorrotatorios (d) y tienen un signo (+) de rotación óptica. En un aspecto adicional, el compuesto muestra actividad contra uno o más protistas eucariotas del género Plasmodium.
- 20 En los diversos aspectos descritos, dichos compuestos muestran: mejores propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, solubilidad), potencia mejorada, exposición oral mejorada, eficacia oral mejorada en el ratón, estabilidad metabólica mejorada y reducción potencial en la toxicidad potencial. Se observa que los compuestos de los diversos aspectos pueden ser proporcionados por los procedimientos descritos. Se entenderá también que los compuestos de los diversos aspectos pueden emplearse en los procedimientos de uso descritos.
- 25 En aspectos adicionales, un compuesto puede estar presente como uno o más de los compuestos mostrados en la Tabla II, o un subgrupo de los mismos:

TABLA II

Según un aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan entre el grupo siguiente:

- 5 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 10 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-

- carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 5 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 10 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 15 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 20 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 25 2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 30 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 35 carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 40 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 45 carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 50 carboxamida

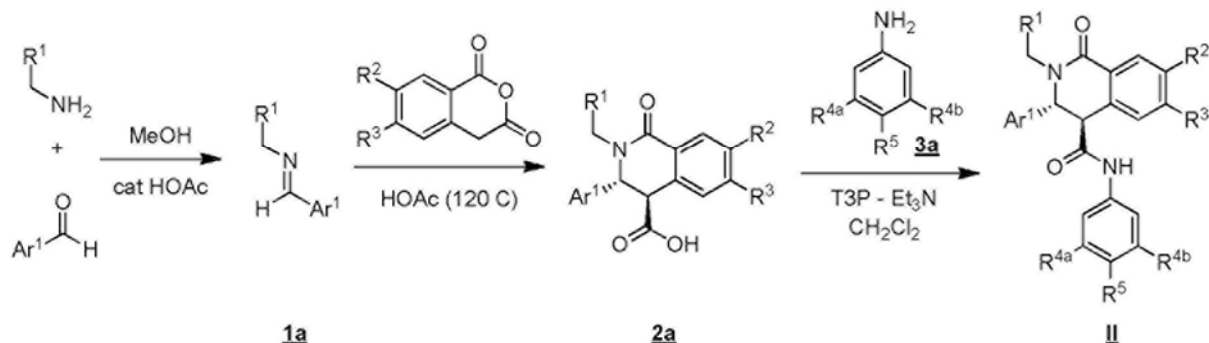
### C. PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse empleando reacciones tal como se muestra en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones estándar que son conocidas en la bibliografía, ilustradas en las secciones experimentales o evidentes para un experto en la materia. Las reacciones usadas para generar los compuestos de la presente invención se preparan empleando reacciones tal como se muestra en los siguientes Esquemas de reacción, además de otras manipulaciones estándar conocidas en la bibliografía o para un experto en la materia. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda comprenderse más ampliamente, son sólo ilustrativos y no deben entenderse como limitativos.

En un aspecto, la invención se refiere a procedimientos de preparación de 2-alkil-1-oxo-N-fenil-3-heteroaril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamidas sustituidas mediante la reacción de una isocroman-1,3-diona opcionalmente sustituida con una (E)-N-heteroariliden-2-alkilpropan-1-amina para producir un ácido *anti*-2-alkil-1-oxo-3-heteroaril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico, seguido por acoplamiento con una anilina opcionalmente sustituida para proporcionar una *trans*-2-alkil-1-oxo-N-fenil-3-heteroaril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida. Dicha

secuencia de reacción se muestra generalmente en el Esquema de reacción 1 siguiente:

### Esquema de reacción 1

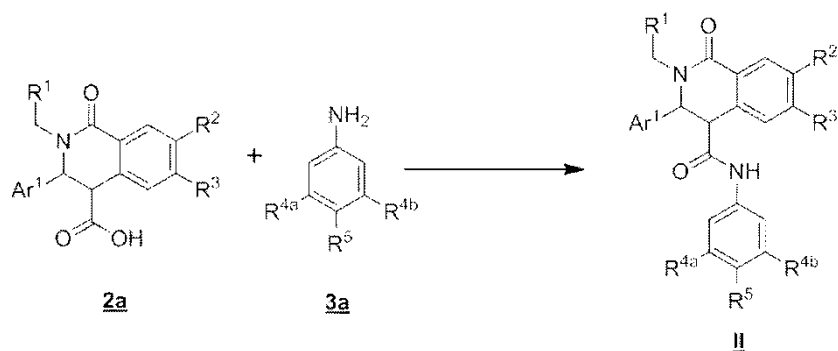


- 5 Normalmente, un aldehído opcionalmente sustituido se hace reaccionar con una amina primaria en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético glacial para proporcionar una aldimina en bruto 1a en la que  $\text{Ar}^1$  y  $\text{R}^1$  son tal como se define en la presente memoria descriptiva, que después de la eliminación del disolvente puede usarse sin purificación adicional. A continuación, la aldimina 1a puede hacerse reaccionar con isocroman-1,3-diona opcionalmente sustituida para proporcionar, después de concentración, el ácido *trans* 2a en el que  $\text{Ar}^1$  y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son tal como se describe en la presente memoria descriptiva. A continuación, puede acoplarse el ácido 2a con una anilina opcionalmente sustituida 3a en la que  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4b}$  y  $\text{R}^5$  son tal como se describe en la presente memoria descriptiva para proporcionar amidas y una mezcla racémica de los compuestos de la invención (IIg) y (IIj). Las amidas en bruto pueden purificarse sobre gel de sílice para producir el compuesto puro. Para preparar los enantiómeros individuales de las amidas, los ácidos racémicos 2a pueden convertirse en las formas de sales diastereoméricas correspondientes por reacción con una amina enantioméricamente pura adecuada. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccional y los ácidos enantioméricos 2a se liberan de las mismas en condiciones ácidas. A continuación, los enantiómeros puros de los ácidos 2a se convierten en enantiómeros puros de las amidas (IIg) y (IIj). Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos descritos implica la conversión de ácidos 2a en sus ésteres de metilo correspondientes seguido por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral e hidrólisis de los ésteres para proporcionar enantiómeros individuales de ácidos 2a tal como se ilustra en el Ejemplo 6 mostrado más adelante.

En otro aspecto, la aldimina 1a puede formarse por la reacción de una sal de clorhidrato de amina y el aldehído seleccionado en acetonitrilo en presencia de trietilamina. La sustancia pura 1a se obtiene por filtrado inicial de la mezcla de reacción, concentración, resuspensión del residuo en éter dietílico, filtrado y finalmente concentración para proporcionar aldimina 1a pura. La reacción de 1a con la isocroman-1,3-diona sustituida apropiada en acetonitrilo durante 15 h a  $85^\circ\text{C}$  seguida de enfriamiento y filtrado produce ácido *trans* 2a puro en rendimientos del 30-60%. El tratamiento de una mezcla de ácidos 2a y anilina sustituida correspondiente apropiada con oxicloruro de fósforo en acetonitrilo durante tres horas a  $85^\circ\text{C}$  seguido por inactivación básica y extracción y concentración proporciona las amidas (II) de la invención después de purificación cromatográfica.

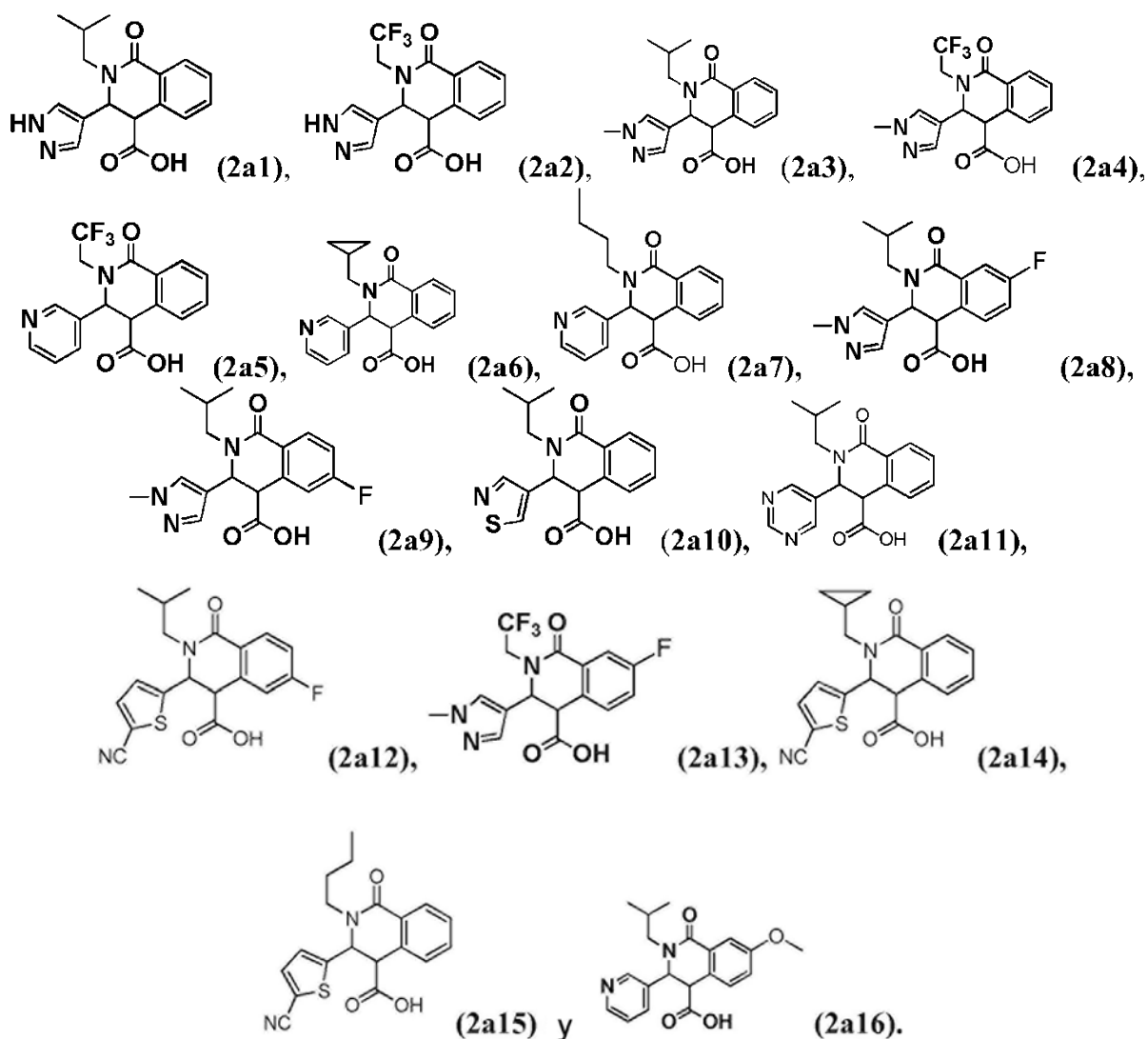
Según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II) en el que  $\text{Ar}^1$  se selecciona entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo;  $\text{R}^1$  se selecciona entre  $\text{CF}_3$ , propilo, ciclopropilo y  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se seleccionan independientemente entre H,  $\text{OCH}_3$  y F;  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^6$  se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y  $\text{OCF}_3$ , que comprende una etapa de reacción de un ácido carboxílico de fórmula 2a en la que  $\text{Ar}^1$  se selecciona entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo;  $\text{R}^1$  se selecciona entre  $\text{CF}_3$ , propilo, ciclopropilo y  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se seleccionan independientemente entre H,  $\text{OCH}_3$  y F con una arilamina de fórmula 3a en la que  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{4b}$  y  $\text{R}^5$  se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y  $\text{OCF}_3$ :

40



Según otro aspecto, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula **2a** seleccionado entre el grupo siguiente:

5



10

Según otro aspecto, la invención proporciona un producto intermedio de fórmula **2a** seleccionado entre el grupo siguiente:

- ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 15 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;

- ácido 1-oxo-2-(ciclopropilmetil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(1-butil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 5 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-ciclopropilmetil-3-(5-cianotiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 10 ácido 1-oxo-2-(1-butil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico; y  
 ácido 2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico.

#### D. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- 15 En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos. Es decir, una composición farmacéutica puede ser siempre de tal manera que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito o al menos un producto de un procedimiento descrito y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 20 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas comprenden los compuestos descritos (que incluyen sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como un ingrediente activo, un soporte farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las presentes composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en un caso dado dependerá del hospedador en particular, y de la naturaleza y la gravedad de las condiciones para las que se está administrando el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

- Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, litio, magnesio, manganeso (-ica y -osa), potasio, sodio, cinc y sales similares. Se prefieren especialmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de ocurrencia natural y sintéticas. Otras bases o tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

- Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantiténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

- 50 En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la presente invención pueden combinarse como ingrediente activo en mezcla íntima con un soporte farmacéutico según técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El soporte puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (que incluye intravenosa). Así, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvo, gránulos, solución, suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, y/o la sal o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, dichos procedimientos incluyen una etapa de puesta en asociación del ingrediente activo con el soporte que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede modelarse a continuación convenientemente en la presentación deseada.

Así, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El soporte farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de soportes sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los ejemplos de soportes líquidos son sirope de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de soportes gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, puede usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; aunque pueden usarse soportes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades preferidas de dosificación oral por lo cual se emplean soportes farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos por técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Un comprimido que contiene la composición de la presente invención puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada, con el ingrediente activo en forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agentes activos de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo en una máquina adecuada, con una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como ingrediente activo, un soporte farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes o adyuvantes terapéuticos adicionales. Las composiciones de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador de que se trate, y de la naturaleza y gravedad de las condiciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en las técnicas de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden también prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para prevenir la proliferación perjudicial de microorganismos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para la fácil inyección mediante jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, preferentemente deben preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El soporte puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo, colutorios, productos para gargarismos y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse, usando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por medio de procedimientos de procesamiento convencionales. A modo de ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente del 5% en peso a aproximadamente el 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el soporte es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los soportes adecuados incluyen mantequilla de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica. Los supositorios pueden formarse de manera conveniente primero mediante mezcla de la composición con el soporte o soportes reblandecidos o fundidos seguido por el enfriamiento y conformado en moldes.



Además de los ingredientes de soporte mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según resulte apropiado, uno o más ingredientes de soporte adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes activos de superficie, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen antioxidantes) y similares. Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, también pueden prepararse en forma de polvo o concentrado líquido.

Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores. Dichos factores incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el tipo y gravedad de la enfermedad en concreto que se somete a terapia.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que habitualmente se aplican en el tratamiento de los estados patológicos mencionados anteriormente.

Debe entenderse que las composiciones descritas pueden prepararse a partir de los compuestos descritos. Se entenderá también que las composiciones descritas pueden emplearse en los procedimientos descritos de uso.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo en mezcla íntima con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable, de manera que ese soporte o diluyente puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientes en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o soportes sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden prepararse soluciones inyectables en cuyo caso pueden emplearse soportes líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. También se incluyen preparaciones de formas sólidas que pretenden convertirse, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente de humectación adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, unos aditivos que no introducen un efecto perjudicial importante en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como unción puntual, como una pomada.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Los ejemplos de dicha formas de dosificación unitarias son comprimidos (lo que incluye comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos descritos en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Los codisolventes como los alcoholes también pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en las composiciones farmacéuticas.

Se indican materiales adicionales, así como técnicas de procesamiento y similares en P The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science & Practice of Pharmacy), 22ª edición, 2012, Lloyd, Ed. Allen, Pharmaceutical Press.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto descrito en particular que se use, la afección concreta que se trata, la gravedad de la dolencia que se trata, la edad, el peso, el sexo, la extensión del

trastorno y el estado físico general del paciente en particular, así como de otras medicaciones que pudiera tomar esta persona, como es bien conocido para los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse según la respuesta del sujeto tratado y/o según la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

5 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá del 0,05 al 99% en peso, preferentemente del 0,1 al 70% en peso, más preferentemente del 0,1 al 50% en peso del ingrediente activo, y, del 1 al 99,95% en peso, preferentemente del 30 al 99,9% en peso, más preferentemente del 50 al 99,9% en peso de un soporte farmacéuticamente aceptable, con todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

10 La cantidad de un compuesto descrito que puede combinarse con un material de soporte para producir una forma de dosificación individual variará según la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto  
15 activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria todavía más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, aunque preferentemente 1 ó 2 veces al día, de manera que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una  
20 dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia puede extenderse durante varias semanas o meses, y en algunos casos, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta de la persona tratada; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado  
25 anteriormente; y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a terapia, como comprenderán bien los expertos en la materia.

Una dosificación típica puede ser de 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomada una vez al día, o, varias veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación  
30 inmediata tomada una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente superior de ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo puede obtenerse mediante materiales de cápsulas que se disuelven a distintos valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

35 Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la materia. Además, debe observarse que el clínico o médico responsable sabrá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia en conjunción con la respuesta individual del paciente.

Como ya se ha mencionado, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad  
40 terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar dicha composición farmacéutica, caracterizada por que un soporte farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

45 Como ya se ha mencionado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos según la invención y uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos descritos o los otros fármacos pueden tener utilidad, así como para el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento.

50 Según un aspecto particular se proporcionan composiciones farmacéuticas según la invención que comprenden además un coagente útil en el tratamiento del paludismo, tal como sustancias útiles en el tratamiento y/o prevención del paludismo por ejemplo un coagente que incluye, pero no se limita a, artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como arteméter o dihidroartemisinina), cloroquina, mefloquina, quinina, atovacuona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamina-sulfadoxina, quinacrina, cloroquina, primaquina,  
55 doxiciclina, atovacuona, clorhidrato de proguanilo, piperacuina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (Número de registro CAS: 1193314-23-6), 5,7'-dicloro-6'-fluoro-2',3',4',9'-tetrahidro-3'-metil-, (1'R,3'S)-], azufre, [4-[[2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]fenil] pentafluoro-] (Número de registro CAS: 1282041-94-4), morfolina, y 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan]-4-ilfenoxi)etil-] (Número de registro CAS: 1029939-86-3).

## 60 E. PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

Los compuestos descritos tienen diversas utilidades, y se contempla que los compuestos descritos de fórmulas (I) y (II) pueden usarse para realizar los procedimientos descritos.

65 Según la invención, los compuestos de la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden

administrarse en solitario o en combinación con un coagente útil en el tratamiento del paludismo, tal como sustancias útiles en el tratamiento y/o prevención del paludismo como por ejemplo un coagente que incluye, pero no se limita a, artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como arteméter o dihidroartemisinina), cloroquina, mefloquina, quinina, atovacuona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamina-sulfadoxina, quinacrina, cloroquina, primaquina, doxiciclina, atovacuona, clorhidrato de proguanilo, piperacina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (Número de registro CAS: 1193314-23-6), 5,7'-dicloro-6'-fluoro-2',3',4',9'-tetrahidro-3'-metil-,(1'R,3'S)-], azufre, [4-[[2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]fenil] pentafluoro-] (Número de registro CAS: 1282041-94-4), morfina, y 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan]-4-ilfenoxi)etil]-] (Número de registro CAS: 1029939-86-3).

La invención comprende compuestos según la invención o de una formulación farmacéutica de los mismos, en la que los compuestos de la invención o la formulación farmacéutica de los mismos deben administrarse a un sujeto antes, simultáneamente o en secuencia con otros regímenes terapéuticos o coagentes útiles en el tratamiento del paludismo (por ejemplo, múltiples regímenes farmacológicos), en una cantidad eficaz. Los compuestos de la invención o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que se administran simultáneamente con dichos coagentes pueden administrarse en la misma composición o en composiciones diferentes y por la misma vía o por distintas vías de administración.

## 20 1. PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de paludismo.

25 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos para el tratamiento del paludismo en particular en primates.

En un aspecto adicional, al primate se le ha diagnosticado el paludismo antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional, el procedimiento comprende además la etapa de identificar un primate necesitado del tratamiento.

En un aspecto adicional, los compuestos pueden administrarse adicionalmente con uno o más entre quinina, quinacrina, cloroquina, primaquina, mefloquina, doxiciclina, atovacuona y clorhidrato de proguanilo. En un aspecto adicional, el procedimiento comprende además la administración de uno o más entre artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como arteméter o dihidroartemisinina), cloroquina, mefloquina, quinina, atovacuona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamina-sulfadoxina, quinacrina, cloroquina, primaquina, doxiciclina, atovacuona, clorhidrato de proguanilo, piperacina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (Número de registro CAS: 1193314-23-6), 5,7'-dicloro-6'-fluoro-2',3',4',9'-tetrahidro-3'-metil-,(1'R,3'S)-], azufre, [4-[[2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]fenil] pentafluoro-] (Número de registro CAS: 1282041-94-4), morfina y 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan]-4-ilfenoxi)etil]-] (Número de registro CAS: 1029939-86-3).

## 40 b. PROCEDIMIENTOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PALUDISMO

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos para su uso en la prevención del paludismo en un primate en riesgo de contraer el paludismo en una cantidad profilácticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

45 En un aspecto adicional, la cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad subterapéuticamente eficaz. En un aspecto adicional, el primate es un ser humano.

## c. PROCEDIMIENTOS PARA INACTIVAR LA INFECCIÓN PARASITARIA

50 En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para inactivar la infección parasitaria en una célula, que comprende la etapa de puesta en contacto de la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En un aspecto adicional, la inactivación consiste en destruir el parásito. En un aspecto adicional, la inactivación consiste en prevenir la replicación del parásito. En un aspecto adicional, la inactivación consiste en prevenir la transmisión del parásito.

En un aspecto adicional, el parásito es un protista eucariota del género *Plasmodium*. En un aspecto adicional, el parásito es *Plasmodium falciparum*. En un aspecto adicional, el parásito es *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* o *Plasmodium malariae*. En un aspecto adicional, el parásito es *Plasmodium knowlesi*.

En un aspecto adicional, la cantidad es una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto adicional, la cantidad es una cantidad profilácticamente eficaz.

65 En un aspecto adicional, la célula es una célula de primate. En un aspecto adicional, la célula es un eritrocito. En un aspecto adicional, la célula es una célula humana. En un aspecto adicional, la célula se ha aislado a partir de un

primate antes de la etapa de puesta en contacto. En un aspecto adicional, la puesta en contacto se realiza mediante la administración a un primate.

## 2. FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO

5

En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento con el fin de tratar y/o prevenir el paludismo.

## 3. USO DE COMPUESTOS

10

En un aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto descrito o un producto de un procedimiento descrito. En un aspecto adicional, un uso se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del paludismo

## 15 4. KITS

En un aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un compuesto descrito o un producto de un procedimiento descrito y uno o más de: al menos un agente conocido para prevenir el paludismo; al menos un agente conocido para tratar el paludismo; o instrucciones para tratar el paludismo. En un aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente se formulan conjuntamente. En un aspecto adicional, el al menos un compuesto o el al menos un producto y el al menos un agente se envasan conjuntamente. En un aspecto adicional, el kit comprende además uno o más entre quinina, quinacrina, cloroquina, primaquina, mefloquina, doxiciclina, atovacuna y clorhidrato de proguanilo.

25 Los kits también pueden comprender compuestos y/o productos coenvasados, coformulados y/o cosuministrados con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un revendedor de fármacos, un médico, un centro de fabricación de compuestos o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende un compuesto y/o producto descrito y otro componente para su suministro a un paciente.

30 Se contempla que los kits descritos pueden usarse en relación con los procedimientos descritos de preparación, los procedimientos descritos de uso y/o las composiciones descritas.

## 5. USOS NO MÉDICOS

35 También se proporcionan los usos de los compuestos y productos descritos como instrumentos farmacológicos en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de candidatos de fármacos en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del paludismo.

## 40 F. EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes se exponen de manera que proporcionen a los expertos en la materia una descripción y presentación completa de cómo se preparan y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o procedimientos reivindicados en la presente memoria descriptiva, y pretenden ser puramente ilustrativos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los autores contemplan como su invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud en lo que respecta a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es una temperatura ambiente y la presión es atmosférica o próxima a la atmosférica.

50

En los siguientes Ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención. En algunos casos los materiales de partida y los productos intermedios requeridos están disponibles comercialmente, o bien pueden prepararse según los procedimientos de la bibliografía o tal como se ilustra en la presente memoria descriptiva. Como se indica, algunos de los Ejemplos se obtuvieron como mezclas racémicas de uno o más enantiómeros o diastereómeros. Los compuestos pueden ser separados por un experto en la materia para aislar los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos en un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida por la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccional o cromatografía. Una mezcla racémica o diastereomérica de los compuestos puede separarse también directamente por procedimientos cromatográficos usando fases estacionarias quirales.

### 1. PREPARACIÓN DE ALDIMINAS 1A:

65 A una solución de aldehído (1 equiv.) y amina (1 equiv.) en metanol se le añadió una cantidad catalítica de ácido acético glacial (unas gotas) y se agitó el contenido a 25°C como se explica en el Esquema de reacción 1. Después de 4 h, se extrajo el metanol a presión reducida y la aldimina 1a en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación

adicional.

## 2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA ÁCIDOS 2A:

- 5 Una solución de aldimina 1a (1 equiv.) y anhídrido homoftálico (0,45 g, 2,80 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (10 mL) se calentó a 120°C durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida como se explica en el Esquema de reacción 1. El residuo se solidificó en EtOAc para producir el ácido 2a. En la mayoría de los casos, el ácido se usó directamente en la etapa siguiente, aunque algunos ácidos requirieron purificación adicional. Los rendimientos fueron generalmente del 55 al 65%.

10

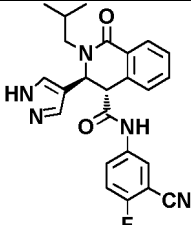
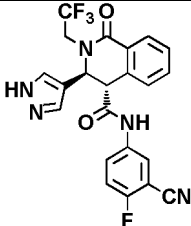
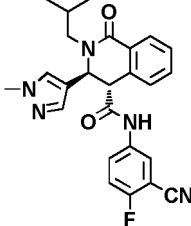
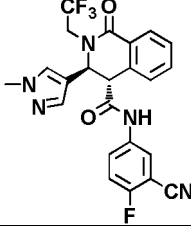
## 3. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA AMIDA IJ:

- A una solución de 2a (1 equiv.) y amina (1,2 equiv.) en diclorometano se le añadió trietilamina (2 equiv.) como se explica en el Esquema de reacción 1. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió anhídrido ácido propilfosfónico (T3P) (2,5 equiv.). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después del fin de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para producir el producto en bruto, que se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30-60% en éter de petróleo como eluyente para producir el Ij puro en 20 rendimientos del 35 al 40%.

En la Tabla III se resumen los datos para compuestos descritos seleccionados sometidos a ensayo como mezcla de racemato (salvo que se indique lo contrario):

25

TABLA III

Ejemplo	Estructura (racemato salvo que se indique lo contrario)	Nombre químico	3D7_CE <sub>50</sub> (nM)
1		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	11
2		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	Racemato: 41 d-isómero: 19
3		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	12
4		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	24

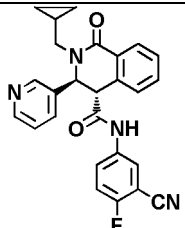
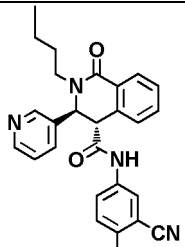
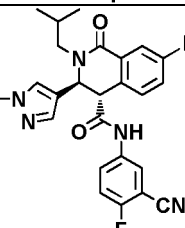
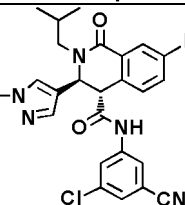
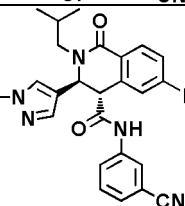
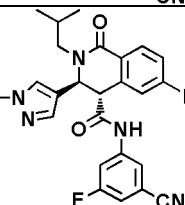
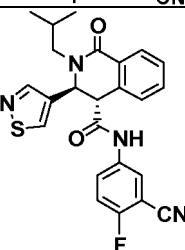
5		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>Racemato: 25 d-isómero: 15</b>
6		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>Racemato: 54 d-isómero: 17</b>
7		N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>3</b>
8		N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>26</b>
9		N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>8</b>
10		N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>6</b>
11		N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>20</b>
12		N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>36</b>

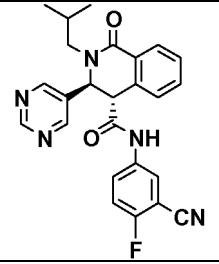
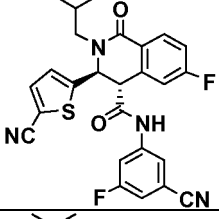
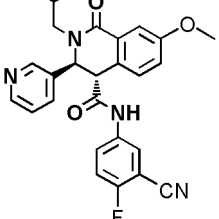
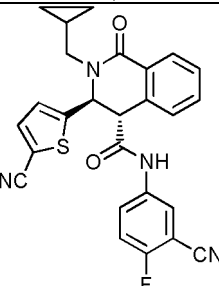
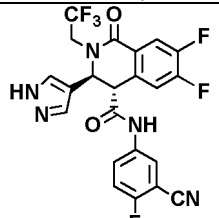
13		N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	7
14		N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	30
15		N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	36
16		N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	22
17		N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	58
18		N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	24
19		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	4
20		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	<b>Racemato: 9</b> <b>d-isómero: 8</b>

21		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	21
22		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	9
23		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	20
24		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	38
25		2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	11
26		1-oxo-3-(H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	19
27		2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	8
29		2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	25



30		1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	25
31		N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	13
32		N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	22
33		N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	17
35		N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	63
36		N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	89
38		N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	61
42		N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	144

43		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	351
44		2-butil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	651
45		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	20
46		N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	3
47		N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	7
48		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	19
49		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxamida	52

50		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	486
51		N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-6-fluoro-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	5
53		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	150
54		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(5-cianotiofen-2-il)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	11
59		N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida	7

#### 4. PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO BASADOS EN CÉLULAS Y PARÁSITOS

##### a. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE *P. FALCIPARUM* (ST. JUDE, PF3D7A)

- 5 Los parásitos se desarrollaron como se describió anteriormente en Mallari, J. P., Guiguemde, W. A., y Guy, R. K., Antimalarial activity of thiosemicarbazones and purine derived nitriles. *Bioorg Med Chem Lett* 19 (13), 3546 (2009). Para las determinaciones de CE<sub>50</sub>, se dispensaron 20 µl de RPMI 1640 (L-glutamina y HEPES, Invitrogen) con 5 µg/ml finales de gentamicina por pocillo con un dispensador líquido (Matrix Wellmate, Thermo Scientific) en una
- 10 placa de ensayo (microplaca de poliestireno negra de 384 pocillos, base transparente, cultivo tisular tratado, Corning). Se transfirieron soluciones de reserva de inhibidor DMSO (V&P Scientific) en la placa de ensayo y se midió la fluorescencia de fondo en los dos canales relevantes (485 nm/535 nm, 612 nm/665 nm) en un lector de placas Envision (PerkinElmer). A continuación, se añadieron 20 µl de una suspensión en cultivo sincronizada (anillos 1%, hematocrito 10%) por pocillo preparando así un hematocrito final y una parasitemia del 5% y el 1% respectivamente.
- 15 Las placas de ensayo se incubaron durante 72 h y la parasitemia se determinó basándose en un protocolo modificado. (Smilkstein, M. y col., Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial drug screening. *Antimicrob Agents Chemother* 48 (5), 1803 (2004)). Brevemente, se añadieron 5 µl de solución de tinte de ADN mixta en RPMI (5X SYBR Green I, 1 µM YOYO-3, 1% v/v Triton X-100, 1 mg/ml de saponina) por pocillo, se agitaron las placas de ensayo durante 30 s a 2.000 rpm, se incubó en oscuridad durante 4
- 20 h, y a continuación se procedió a la lectura como se describió anteriormente.

**b. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE P. FALCIPARUM (AVERY LAB, PF3D7B)**

- Los compuestos se transfirieron a 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina (PerkinElmer) usando un minidispensador de bandeja de 384 pocillos. Se añadieron 25  $\mu$ l de medio de ensayo por pocillo seguido por 20  $\mu$ l de parásito en fase de anillo sincronizado al 2 o el 3% en hematocrito al 0,75% (3D7 o Dd2). Los parámetros finales del ensayo fueron 50  $\mu$ l de volumen total, hematocrito final al 0,3% y concentración de DMSO del 0,4%. Las placas se incubaron durante 72 h en una atmósfera humidificada a 37°C, O<sub>2</sub> al 5% y CO<sub>2</sub> al 5%. Después de la incubación se llevaron las placas a temperatura ambiente y se añadieron 30  $\mu$ l de PBS a todos los pocillos usando un Biomek FX (Beckman Instruments). A continuación, se aspiraron 60  $\mu$ l de sobrenadante de los pocillos y se añadieron 30  $\mu$ l de tampón de tinción DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol, (Invitrogen) en PBS que contenía saponina al 0,001% y Triton X-100 al 0,01%). A continuación, se incubaron las placas a t.a. en oscuridad durante al menos 5 h antes de un estudio de imagen en el sistema de imagen confocal HTS OPERA™ (PerkinElmer).
- 15 A continuación, se analizaron las imágenes digitales obtenidas usando un software de detección de puntos PerkinElmer Acapella en el que se determinan y se cuentan los puntos que cumplen los criterios establecidos para un parásito teñido. El % de inhibición de replicación de parásitos se calculó usando DMSO y datos de control de 2  $\mu$ M de artemisinina.

**20 c. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE P. FALCIPARUM (DERISI LAB, PF3D7C)**

- Los compuestos se transfirieron usando un dispositivo de manipulación de líquidos robótico Biomek FX (Beckman Instruments) y se incubaron en presencia de hematocrito al 2% y parásito al 0,8% en un volumen total de ensayo de 200  $\mu$ l durante 72 h en una atmósfera humidificada a 37°C, O<sub>2</sub> al 5% y CO<sub>2</sub> al 5%, en placas de base redonda de 96 pocillos (Fisher). Después de la incubación se desecharon 170  $\mu$ l de sobrenadante y se lavaron las células con 150  $\mu$ l de 1X PBS. Se transfirieron 15  $\mu$ l de células resuspendidas a placas no estériles de base plana de 384 pocillos (Corning) que ya contenían 15  $\mu$ l del tampón de lisis SYBR Green (2X SYBR Green, Tris 20 mM base pH 7,5, EDTA 20 mM, saponina al 0,008% p/v, Triton X-100 al 0,08% p/v). Se incubaron las placas durante 15 min y a continuación se leyeron en un espectrofotómetro LJL Biosystems Analyst AD 96-384.

**30 d. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE CÉLULAS DE MAMÍFERO**

- Se adquirieron líneas celulares Raji, HEK293, Hep G2 y BJ en la American Type Culture Collection y se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones. Se sembraron en placa células de crecimiento exponencial respectivamente 1.200, 400, 400, 1.000 por pocillo (25  $\mu$ l) en placas tratadas con cultivo celular de 384 pocillos estériles de base plana de poliestireno blanco (Corning), y se incubaron durante toda la noche a 37°C en una incubadora humidificada de CO<sub>2</sub> al 5%. Al día siguiente se transfirieron soluciones de reserva del inhibidor DMSO (V&P Scientific). Se volvieron a colocar las placas en la incubadora durante 72 h de incubación y se equilibraron a temperatura ambiente durante 20 min antes de añadir 25  $\mu$ l de Cell Titer Glo (Promega) a cada pocillo. Se agitaron las placas en un agitador orbital durante 2 min a 500 rpm. Después de 15 min en un lector de placas Envision (PerkinElmer) se leyó la luminiscencia.

**e. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE TRYPANOSOMA BRUCEI**

- Se cultivó un cultivo de *T. brucei brucei* adaptado a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% en medio HMI-9 (HyClone) suplementado con penicilina/estreptomycin (50  $\mu$ g/ml, Invitrogen), FBS inactivado por calor al 10% (Omega Scientific) y Serum Plus al 10% (JHR Biosciences) hasta una densidad de  $1 \times 10^6$  células/mL, a continuación, se diluyó a  $1 \times 10^4$  células/mL. Se añadieron 100  $\mu$ L del cultivo diluido a cada pocillo de una placa tratada con cultivo tisular de 96 pocillos de base plana de policarbonato blanco (Greiner), y se añadió 1  $\mu$ l de inhibidor en DMSO por transferencia con alfileres usando 200 nL de alfileres recubiertos hidrófobos ranurados (V&P Scientific). Se incubaron las placas durante 48 h a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, a continuación, se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir 50  $\mu$ l de Cell Titer Glo (Promega) a cada pocillo. Se agitaron las placas en un agitador orbital durante 2 min a 500 rpm. Después de 8 min en un lector de placas Envision (PerkinElmer) se leyó la luminiscencia.

**55 f. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE TOXOPLASMA GONDII**

- Se cultivaron 10.000 células de hospedador humano U-2OS/pocillo durante 24 h en placas de 384 pocillos, seguido por introducción del compuesto de ensayo y 5.000 parásitos *T. gondii* de cepa RH recogidos recientemente que expresaban luciferasa en un volumen final de 40  $\mu$ l (Matrajt, M. y col., Amino-terminal control of transgenic protein expression levels in Toxoplasma gondii. Mol Biochem Parasitol 120 (2), 285 (2002). 44 h después de la infección, se añadió luciferina DMNPE (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a cada pocillo para una concentración final de 10  $\mu$ M, y 4 h después se leyó la luminiscencia usando Analyst HT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

**g. ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS DE PROMASTIGOTO DE LEISHMANIA MAJOR**

65

Se recogieron promastigotos de *Leishmania major* en fase de crecimiento exponencial ( $-2,0-3,0 \times 10^7$  parásitos/ml) y se sembraron (5.000 parásitos/22  $\mu$ l) en cada pocillo de una placa de microvaloración de 384 pocillos usando un dispensador de volumen MAPC2 (Titertek, Huntsville, AL). Las sustancias químicas de ensayo y control (3  $\mu$ l) se sometieron a ensayo inicialmente a una concentración única (10  $\mu$ M) y se añadieron a los pocillos individuales de la placa de microvaloración usando un sistema de manipulación de líquidos Velocity 11 V-prep (Menlo Park, CA), equipado con un cabezal de dispensación de 384 pocillos, seguido por centrifugación a 50 g durante 1 min. Los controles negativos (vehículo) contenían DMSO al 1% y los controles positivos contenían DMSO al 10% (concentraciones finales por pocillo). Las placas de ensayo se incubaron durante 44 h a 28°C en presencia de CO<sub>2</sub> al 5%. Se añadieron 5  $\mu$ l de reactivo azul de Alamar a cada pocillo de la placa de ensayo y se incubó durante 4 h a 28°C con CO<sub>2</sub> al 5%. Se recogieron los datos (excitación A<sub>560</sub>; emisión A<sub>590</sub>) en Molecular Devices SpectraMax M5 (Sunnyvale, CA). Se calcularon los valores de las placas de ensayo individuales Z-primas (para actividades de cribado primario) a partir del vehículo y los controles positivos y los datos de las placas se usaron sólo si el valor Z-prime calculado fue > 0,5. Los productos activos primarios se definieron como sustancias químicas que mostraban  $\geq 50\%$  inhibición de lectura de señal a 10  $\mu$ M. Para posteriores determinaciones de CE<sub>50</sub>, los promastigotos de *L. major* se trataron con un intervalo de concentración de compuesto de 20 puntos a partir de 0 a 25  $\mu$ M durante 44 h a 28°C en presencia de CO<sub>2</sub> al 5%. A cada pocillo se añadieron 5  $\mu$ l de azul de Alamar, se incubaron las placas durante 4 h a 28°C con CO<sub>2</sub> al 5%, y se recogieron los datos tal como se describió anteriormente.

## 5. ENSAYOS ENZIMÁTICOS Y DE PROTEÍNAS

20

### a. ENSAYO DE CRISTALIZACIÓN DE HEMO

Los fármacos se sometieron a ensayo en 100  $\mu$ l de acetato de sodio pH 4,8 que contenía monooleoil-glicerol 50  $\mu$ M (Sigma) y cloruro de hemina bovino 50  $\mu$ M (Sigma). A continuación, se agitaron las placas durante 5 min en un balancín de placa de sobremesa y se incubaron a 37°C durante 4-6 h. Las placas se leyeron en un lector de placa de 96 pocillos HTS 7000 Plus (PerkinElmer) después de adiciones sucesivas de 100  $\mu$ l de un dodecilsulfato de sodio al 2% (SDS), solución de bicarbonato de sodio 200 mM y a continuación 20  $\mu$ l de NaOH 1 M. El valor DO<sub>405</sub> de cada medida se convirtió en nmoles de hemo soluble usando la fórmula: nmoles de cristal de hemo = DO<sub>405</sub>  $\times$  20,338 - 1,6369 / 5. A continuación se dividieron los nmoles de cristal hemo formados en presencia de fármaco por el número de nmoles de cristal hemo formados en los pocillos de control del vehículo en promedio de 3 para determinar un % relativo de inhibición para cada fármaco. Cada fármaco se trabajó por triplicado con experimentos repetidos al menos dos veces.

### b. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PFDHOD

35

Los compuestos se sometieron a ensayo inicialmente en formato de placas de 384 pocillos usando un dispositivo de manipulación de líquidos robótico Biomek FX (Beckman Instruments). Se cribó el conjunto de validación cruzada para comprobar la presencia de actividad inhibitoria de dihidroorotato deshidrogenasa *P. falciparum* (PFDH-ODH) en concentraciones de compuesto de 0,1, 1,0 y 10  $\mu$ M. Se transfirió la solución tampón de ensayo (0,048 ml) (100 mM HEPES pH 8,0, NaCl 150 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,05%, CoQ<sub>0</sub> L-dihidroorotato 20  $\mu$ M, 200  $\mu$ M, 2,6-dicloroindofenol 120  $\mu$ M) a cada pocillo, seguido por la adición de la solución de reserva (0,5  $\mu$ l de reserva 100X DMSO) para cada compuesto. Se inició el ensayo mediante la adición de una solución de reserva 25X (2  $\mu$ l) de enzimas (50 nM final en placa de ensayo). Se dejó avanzar el ensayo a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se añadió dodecilsulfato de sodio al 10% (5  $\mu$ l) para detener la reacción. Se centrifugó la placa a 3.000 rpm a temperatura ambiente durante 1 min y se midió la absorbancia en cada pocillo a 595 nm usando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Se volvieron a someter a ensayo los impactos para determinar el valor de CE<sub>50</sub> usando un protocolo descrito anteriormente. (Phillips y col., Triazolopirimidine-based dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with potent and selective activity against the malaria parasite Plasmodium falciparum. J. Med. Chem. 51 (12), 3649 (2008)). Este ensayo se realizó en un espectrofotómetro Beckman DU650 usando los mismos tampones y reactivos (volumen final 0,5 ml) descritos para el ensayo en placa con la excepción de que la concentración de enzimas fue de 10 nM, la concentración de Triton se incrementó al 0,1% y se usó un ensayo de velocidad en lugar de un ensayo de punto de extremo.

### c. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE FALCIPAÍNA (PFFP-2)

65

Se determinaron los valores de valor CE<sub>50</sub> frente a falcipaína-2 tal como se describió anteriormente. (Henai, B. R. y col., Structure-activity relationships for inhibition of cysteine protease activity and development of Plasmodium falciparum by peptidyl vinyl sulfones. Antimicrob Agents Chemother 47 (1), 154 (2003).) Brevemente, se incubaron cantidades iguales (1 nM) de PFFP-2 recombinante con diferentes concentraciones de compuestos (en DMSO) en acetato de sodio 100 mM (pH 5,5), ditiotreititol 10 mM durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición del sustrato benzoxicarbonil-Leu-Arg-7-amino-4-metil-cumarina (concentración final, 25  $\mu$ M). Se supervisó la fluorescencia continuamente durante 30 min a temperatura ambiente en un espectrofluorómetro Labsystems Fluoroskan II. Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> a partir de gráficas de actividad sobre concentración enzimática con el software GraphPad Prism.

65

**d. ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PFDHFR**

Se preparó dihidrofolato reductasa de *P. falciparum* (PfdHFR) de la secuencia 3D7 de acuerdo con los procedimientos comunicados anteriormente (Hekmat-Nejad, M. y Rathod, P. K., Plasmodium falciparum: kinetic interactions of WR99210 with pyrimethamine-sensitive and pyrimethamine-resistant dihydrofolate reductase. Exp. Parasitol. 87 (3), 222 (1997); Sirawaraporn, W. y col., The dihydrofolate reductase domain of Plasmodium falciparum thymidilate synthase-dihydrofolate reductase. Gene synthesis, expression, and anti-folate-resistant mutants. J. Biol. Chem. 268 (29), 21637 (1993)). Se cuantificó la inhibición de DHFR usando un ensayo comunicado previamente con modificaciones. (Mui, E. J. y col., Novel triazine JPC-2067-B inhibits Toxoplasma gondii *in vitro* and *in vivo*. PLoS Negl Trop Dis 2 (3), e190 (2008).) El ensayo enzimático estándar contenía tampón de fosfato de potasio pH 7,0 (20 mM), EDTA (0,1 mM), glicerol (10% v/v), DTT (10 mM), NADPH (0,1 mM), ácido dihidrofólico (0,1 mM) y enzimas suficientes para producir un cambio en DO<sub>340</sub> que es lineal durante aproximadamente 10 min (aproximadamente 0,02-0,05/min). Todos los ensayos se realizaron en placas Corning 3635 a 25°C en un BioTek Sinergy 4 con software Gen5. La DO<sub>340</sub> se registró en intervalos de 35 segundos durante 10 min y se usaron los puntos 1-7 min para determinar la velocidad. Las soluciones de inhibidor se prepararon a partir de soluciones de reserva 1 mM en DMSO. Los cribados iniciales se realizaron a 500 y 5.000 nM con 3 replicados. Se determinó el valor de CI<sub>50</sub> con 4 replicados para cada concentración. Se usó Prism 5.03 para generar curvas a partir de 11 concentraciones de inhibidor diferentes usando un procedimiento de ajuste no lineal.

**20 e. PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS MITOCONDRIALES**

Se obtuvieron parásitos de *P. yoelii* a partir de CF-1 de hembras no consanguíneas tal como describen Srivastava y cols. (Srivastava, I. K., Rottenberg, H. y Vaidya, A. B., Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. J. Biol. Chem., 272 (7), 3961 (1997)).

Se prepararon fragmentos mitocondriales mediante un procedimiento modificado a partir de Krungkrai y col. (Krungkrai, J., Krungkrai, S. R., Suraveratum, N., y Prapunwattana, P., Mitochondrial ubiquinol-cytochrome c reductase and cytochrome c oxidase: chemotherapeutic targets in malarial parasites. Biochem Mol Biol Int 42 (5), 1007 (1997); Krungkrai, J., The multiple roles of the mitochondrion of the malarial parasite. Parasitology 129 (Pt 5), 511 (2004).) Se suspendieron los glóbulos rojos infectados en 125 ml de medio RPMI 1640 que contenía saponina al 0,075% y se incubó durante 20 min a 37°C. Después de la incubación se recogieron los parásitos por centrifugación a 8.000 X g durante 10 min. Se lavaron los parásitos intactos en solución salina con tampón de fosfato (PBS) que contenía PMSF 1 mM cuatro veces y se centrifugó a 8.000 X g durante 10 min. Se desorganizaron los parásitos mediante resuspensión del sedimento en tampón de lisis que contenía sacarosa 75 mM, manitol 225 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 5 mM, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, HEPES 5 mM, a pH 7,4. A continuación se homogeneizaron las células en un homogeneizador Dounce de vidrio enfriado. Se eliminó el residuo celular por centrifugación a 800 X g durante 5 min. A continuación, se recogieron las partículas mitocondriales a 20.000 X g durante 30 min. Se volvió a suspender el sedimento en tampón de lisis, y se mezcló a una concentración final de glicerol al 30%. Se congelaron partes alícuotas de partículas mitocondriales a -80°C hasta que fue necesario.

**f. ESTUDIOS DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO MITOCONDRIAL USANDO FALCIPARUM D10**

Se usó un procedimiento descrito anteriormente (Painter, H. J., Morrissey, J. M., Mather, M. W., y Vaidya, A. B., Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage Plasmodium falciparum. Nature 446 (7131), 88 (2007)) para investigar si los compuestos inhiben el mecanismo de transporte electrónico mitocondrial en virtud del cual actúa la conocida atovaquona quimioterapéutica antipalúdica. La función principal del transporte electrónico en las fases eritrocíticas de *P. falciparum* parece ser la regeneración de ubiquinona, un cofactor para la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), que es una enzima importante que interviene en la biosíntesis de la pirimidina. La actividad antipalúdica se midió en *P. falciparum* D10 y su cepa transgénica D10\_yDHOD (D10 transfectada con levadura DHOD). La cepa D10\_yDHOD produce un fenotipo en el que la vía de biosíntesis de la pirimidina es independiente del transporte electrónico mitocondrial. Los compuestos con actividad reducida en D10\_yDHOD son probablemente objetivo del transporte electrónico mitocondrial o del parásito DHOD. El inhibidor DHFR Proguanil establece una sinergia con los inhibidores del transporte electrónico a 1 µM mediante el colapso del potencial de membrana mitocondrial; por tanto, la actividad antipalúdica se restaurará en D10\_yDHOD para compuestos que dirigen el transporte electrónico. Se usaron ensayos de inhibición enzimática posteriores para confirmar las dianas del compuesto.

**g. ENSAYOS DEL COMPLEJO CITOCROMO BC1**

Los ensayos enzimáticos se realizaron esencialmente como se describe en Smilkstein, M. J. y col., A drug-selected Plasmodium falciparum lacking the need for conventional electron transport. Mol Biochem Parasitol 159 (1), 64 (2008). Brevemente, la reducción de citocromo c se monitorizó a 550-542 nm con un espectrofotómetro Agilent Diode Array 8453. La cubeta contenía inicialmente citocromo c oxidado 50 µM (horse heart, Sigma-Aldrich), decilubiquinol 50 µM, KCN 2 mM, KCl 100 mM, Tricina 50 mM (pH = 8,0). La reacción se inició mediante la adición de 40 µg de proteína mitocondrial solubilizada en 2 mg/ml de dodecilmaltósido, después de corrección para la reducción de fondo de citocromo c mediante decilubiquinol. La velocidad inicial de reducción de citocromo c en

presencia y ausencia de inhibidores se midió después de la adición de proteína mitocondrial.

#### h. ENSAYO DE DESPLAZAMIENTO DE FUSIÓN TÉRMICA

- 5 En resumen, el cribado inicial de las interacciones compuesto-proteína (Crowther, G. J. y col., Buffer optimization of thermal melt assays of Plasmodium proteins for detection of small-molecule ligands. *J. Biomol. Screen* 14 (6), 700 (2009)) se realizó en placas de 96 pocillos a concentraciones del compuesto de 25  $\mu$ M y concentraciones de proteínas de 100  $\mu$ g/ml, usando un tampón estándar (HEPES 100 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) excepto para algunas proteínas que, según se determinó, producían mejores curvas de fusión en tampones alternativos. Todos los
- 10 compuestos que parecían elevar la temperatura de fusión ( $T_f$ ) de la proteína  $\geq 2^\circ\text{C}$  en este cribado inicial se sometió a ensayo posteriormente para determinar la estabilización dependiente de la dosis de la proteína a concentraciones de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,1 y 1,6  $\mu$ M. A continuación, se consideró que las sustancias químicas que provocaban incrementos dependientes de la dosis en la  $T_f$  de la proteína eran impactos validados. La Tabla IV proporciona el nombre/función de la proteína y el identificador PlasmoDB.org para las proteínas diana de este estudio. Las
- 15 constantes de disociación (Kd) para las interacciones proteína-ligando a  $37^\circ\text{C}$  se muestran en la Tabla V y se calcularon por medio del procedimiento de M. C. Lo y col. (Krungkrai, J., The multiple roles of the mitochondrion of the malarial parasite. *Parasitology* 129 (Pt 5), 511 (2004)) con la salvedad de que el cambio en la capacidad térmica de despliegue de las proteínas se estimó a partir de la longitud de los aminoácidos (Robertson, A. D. y Murphy, K. P., Protein Structure and the Energetics of Protein Stability. *Chem Rev* 97 (5), 1251 (1997)), tal como sugieren D.
- 20 Matulis y col. (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., y Todd, M. J., Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44 (13), 5258 (2005)).

TABLA IV

25

#### Identidad de proteínas de *Plasmodium* sometidas a ensayo en experimentos de desplazamiento de fusión térmica

Nombre/función de la proteína	Identificador PlasmoDB.org
2C-metil-D-eritritol 2,4-ciclodifosfato sintasa (IspF)	PVX_003920
6-fosfogluconolactonasa	PF14_0511
6-piruvoyltetrahydropterina sintasa	PFF1360w
6-piruvoyltetrahydropterina sintasa	PVX_114505
Adenosina desaminasa	PF10_0289
Adenosina desaminasa	PVX_111245
Adenilosuccinato liasa	PVX_003765
Adenilosuccinato sintetasa	PF13_0287
Aspartato carbamoiltransferasa	PVX_083135
Proteincinasa relacionada con CDK 6 (PK6)	MAL13P1.185
Colina cinasa	PF14_0020
Ciclofilina	PFE1430c
D-ribulosa-5-fosfato 3-epimerasa	PFL0960w
dUTPasa	PF11_0282
Dineína de cadena ligera 1	PFL0660w
Factor de inicio de traducción eucariótica 5A (eIF5a)	PFL0210c
Farnesil-pirofosfato sintasa	PVX_092040
Glutamato deshidrogenasa (específico de NADP)	PF14_0164
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	PF14_0598
Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa	PFL0780w
Glucógeno sintasa cinasa 3	PFC0525c
Glioxalasa I	PF11_0145
Guanilato cinasa	PVX_099895
Proteína hipotética, conservada	MAL13P1.257
Proteína hipotética, conservada	PFF0880c
Metionina adenosiltransferasa (también SAM sintetasa)	PFI1090w
Metionina aminopeptidasa 1	PF10_0150
N-miristoiltransferasa	PF14_0127
Nucleósido difosfato cinasa B	PF13_0349
Proteína de conjunto de nucleosoma 1	PKH_130240
Ornitina aminotransferasa	PY00104
Orotidina 5' monofosfato descarboxilasa	PF10_0225
Peptidasa, posible	PF14_0517
Proteína de unión a fosfatidiletanolamina	PVX_123630
Fosfoetanolamina N-metiltransferasa	MAL13P1.214
Fosfoglicerato cinasa	PFI1105w

Fosfoglicerato mutasa	PF11_0208
Fosfometilpirimidina cinasa	PFE1030c
Proteína-L-isoaspartato O-metiltransferasa	PF14_0309
Rab11a GTPasa	PF13_0119
Rab18 GTPasa	PF08_0110
Ribonucleótido reductasa, subunidad pequeña	PVX_086155
Ribosa 5-fosfato isomerasa	PFE0730c
ARN metiltransferasa ribosómica	PF13_0052
S-adenosilhomocisteína hidrolasa	PFE1050w
Espermidina sintasa	PF11_0301
Superóxido dismutasa	PB000490.02.0
Superóxido dismutasa	PKH 142350
Tiorredoxina	PF14_0545
Tiorredoxina peroxidasa	PFL0725w
Tiorredoxina reductasa	PF11170c
Triptófano ARNt ligasa	PF13_0205
Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa	PF14_0576
Enzima de conjugación de ubiquitina	PF10_0330
Enzima de conjugación de ubiquitina	PFE1350c
Enzima de conjugación de ubiquitina	PF13_0301
Enzima de conjugación de ubiquitina	PF08_0085
Enzima de conjugación de ubiquitina	PFC0255c
Enzima de conjugación de ubiquitina	PFL0190w
Uridina fosforilasa (purina nucleósido fosforilasa)	PFE0660c
Proteína de ordenación de proteína vacuolar (VPS2)	PF08_0064

TABLA V

**Kd calculada a partir de experimentos de desplazamiento de fusión térmica y actividad antipalúdica**

Diana combinada con un compuesto de la invención	Kd ( $\mu\text{M}$ )	CE <sub>50</sub> 3D7 ( $\mu\text{M}$ )
PF14_0511 (6PGL)	0,63	1,04
PF14_0511 (6PGL)	0,66	0,40
PVX_114505 (6PTPS)	0,22	0,99
PVX_114505 (6PTPS)	8,55	0,50
PVX_114505 (6PTPS)	0,87	0,09
PVX_114505 (6PTPS)	1,27	0,44
PVX_114505 (6PTPS)	4,20	1
PVX_114505 (6PTPS)	2,99	1,30
PF14_0020 (CK)	2,62	1,94
PF14_0020 (CK)	0,60	0,80
PF14_0020 (CK)	0,52	0,50
PF14_0020 (CK)	0,09	1,14
PFL0960w (DR5P3E)	18,98	1,26
PFL0960w (DR5P3E)	< 0,1	0,60
PF11_0282 (dUTPasa)	1,73	0,22
PF11_0282 (dUTPasa)	0,59	0,40
PFC0525c (GSK)	6,33	0,22
PF14_0545 (TR)	< 0,1	0,40

**5 i. MEDIDAS DE SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS**

- El ensayo de solubilidad se llevó a cabo en la estación de trabajo de automatización de laboratorio Biomek FX (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) usando el software mSOL Evolution (pION Inc., Woburn, MA). El procedimiento detallado se describe del modo siguiente. Se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de reserva de compuesto a 190  $\mu\text{l}$  de 1-propanol para preparar una placa de reserva de referencia. A partir de esta placa de reserva de referencia se mezclaron 5  $\mu\text{l}$  con 70  $\mu\text{l}$  de 1-propanol y 75  $\mu\text{l}$  de solución salina con tampón de citrato fosfato (isotónica, pH 3, 5 y 7,4) para preparar la placa de referencia, y se leyó el espectro UV (250 nm-500 nm) de la placa de referencia. Se añadieron 6  $\mu\text{l}$  de reserva del compuesto de ensayo 10 mM a 600  $\mu\text{L}$  de tampón en una placa de almacenamiento de 96 pocillos y se mezcló. Se selló la placa de almacenamiento y se incubó a temperatura ambiente durante 18 horas.
- 15 A continuación, se filtró la suspensión a través de una placa de filtro de 96 pocillos (pION Inc., Woburn, MA). Se mezclaron 75  $\mu\text{l}$  del filtrado con 75  $\mu\text{l}$  de 1-propanol para preparar la placa de muestra, y se leyó el espectro UV de la placa de muestra. El cálculo se realizó mediante el software mSOL Evolution basándose en el AUC (área bajo la curva) del espectro UV de la placa de muestra y la placa de referencia. Todos los compuestos se sometieron a ensayo por triplicado.



## 6. PROCEDIMIENTOS *IN VIVO*

### a. SEGURIDAD PRELIMINAR CON RATONES *IN VIVO*

5 Los compuestos se administraron como suspensiones en metilcelulosa al 1% en ratones hembra CD-1 de 6 semanas de vida. Los animales recibieron un único bolo i.p. de dosis de compuestos a una velocidad de administración de 10 ml/kg. En todos los casos las dosis iniciales superiores fueron de 500 mg/kg. Basándose en la aparición de mortalidad o de resultados adversos graves, se redujeron las dosis hasta que se definió la dosis  
10 máxima no letal.

### b. PERFIL FARMACOCINÉTICO CON RATONES *IN VIVO*

15 Los ratones de experimento CD-1 de 6 semanas de vida (n = 5 ratones/grupo) recibieron un único bolo de dosis de compuestos de la invención 25 mg/kg, i.p., suspensión en metilcelulosa al 1%). Se recogieron muestras de sangre (25 µl) mediante punción de la vena caudal lateral, se mezcló en proporción 1:1 con saponina al 0,1% en agua desionizada y se almacenaron congeladas a -70°C hasta su uso. Después del precipitado de las proteínas y la extracción líquido/líquido, las muestras se sometieron a ensayo en condiciones LC/MS ESI por seguimiento de iones seleccionados en un espectrómetro de masas API 4000 (Applied Biosystems Sciex, Foster City, CA) junto con un  
20 cromatógrafo de HPLC (Agilent HP1100 Series, Agilent Technologies, España). La cuantificación se llevó a cabo comparando las curvas de calibrado. Se analizaron los datos de concentraciones sanguíneas con respecto al tiempo mediante procedimientos de análisis no compartimental (NCA) usando WinNonlin® Professional versión 5.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) y GraphPad Prism® 4.0 (GraphPad Software).

### 25 c. ENSAYO DE EFICACIA TERAPÉUTICA CON RATONES *IN VIVO*

Se infectaron cohortes de ratones CD1 hembra de 8 semanas de vida (Harlan, Gannat, Francia) por vía i.v. con  $6,4 \times 10^6$  de eritrocitos parasitados por de *P. yoelii* 17X obtenidos de donantes infectados, y se distribuyeron aleatoriamente en grupos de n = 5 ratones/grupo (día 0). El compuesto de la invención se administró como una  
30 suspensión de metilcelulosa al 1% en agua a 5, 25, 50 y 100 mg/kg i.p. cada 12 h empezando una hora después de la infección. Se incluyó cloroquina administrada en solución salina a 1, 2 y 4 mg/kg p.o. cada 24 h como control de eficacia. Todos los compuestos y los vehículos de control se administraron oralmente en un volumen de 20 ml/kg. Se midió la parasitemia en sangre periférica (2 µl/ratón) cada 24 h después de la infección. Los eritrocitos infectados se detectaron (límite de detección del 0,01%) por citometría de flujo usando el tinte de ácidos nucleicos YOYO-1  
35 (Jiménez-Díaz, M. B. y col., Improvement of detection specificity of Plasmodium-infected murine erythrocytes by flow cytometry using autofluorescence and YOYO-1. Cytometry Parte A 67 (1), 27 (2005)). La eficacia se expresó como el porcentaje de reducción de parasitemia con respecto a los controles tratados con vehículos.

### d. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO *IN VIVO* EN RATONES INFECTADOS

40 Los niveles de compuestos se evalúan en sangre entera con el fin de determinar los parámetros farmacocinéticos estándar. Se toman muestras de sangre periférica (25 µl) en diferentes momentos (0,25, 0,5, 1, 3, 6, 8, 10 y 23 horas después de la primera administración de compuesto), mezcladas con 25 µl de solución de saponina (0,1% en agua) y se congelan inmediatamente en hielo seco. Las muestras congeladas se almacenan a -80°C hasta el análisis. Los  
45 ratones tratados con vehículo sufren el mismo régimen de muestreo de sangre. Las muestras de sangre son procesadas en condiciones estándar de extracción líquido-líquido. Se realiza un análisis por HPLC/MSMS para cuantificación. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) en este ensayo es 1 ng/ml. La concentración de sangre con respecto al tiempo se analiza mediante análisis no compartimental (NCA) usando WinNonlin versión 5.2 (de Pharsight), y se estiman los valores relacionados con la exposición (Cmax y AUC0-t) y tmax.

### e. ESTUDIO DE EFICACIA *IN VIVO* (P. FALCIPARUM)

Se estudia la eficacia terapéutica de los compuestos con respecto a *P. falciparum* 3D7 en un "ensayo de 4 días". Brevemente, se infectan grupos de tres ratones con injerto de eritrocitos humanos con  $20 \times 10^6$  eritrocitos infectados  
55 de *P. falciparum* por ratón. Las infecciones se realizan por inoculación intravenosa. Se asignan los ratones aleatoriamente a sus grupos experimentales correspondientes. El tratamiento se inicia en el día 3 y termina en el día 6 después de la infección. El volumen de administración (20 ml/kg) se calcula diariamente para cada ratón según su peso corporal. La parasitemia se mide en muestras de 2 µl de sangre periférica obtenida en los días 3, 4, 5, 6 y 7 después de la infección. Se evalúa un análisis cualitativo del efecto del tratamiento en *P. falciparum* 3D70087/N9 por  
60 microscopía y citometría de flujo. Se tiñen las muestras de sangre periférica con TER-119-ficoeritrina (marcador de eritrocitos murinos) y SYTO-16 (tinte de ácidos nucleicos) y a continuación se adquieren mediante un citómetro de flujo (FACSCalibur, BD). El análisis microscópico de frotis sanguíneos con tinción Giemsa a partir de muestras tomadas en los días 5 y 7 (48 y 96 h después del inicio del tratamiento, respectivamente) se realiza con un aumento de 100X.

65

**f. ESTUDIO DE EFICACIA *IN VIVO* (P. BERGHEI)**

Se estudia la eficacia terapéutica de los compuestos de la invención con respecto a *P. berghei* usando un 'ensayo de 4 días'. Brevemente, los ratones CD1 se infectan con  $1,5 \times 10^6$  eritrocitos infectados con *P. berghei*.

- 5 Las infecciones se realizan por inoculación intravenosa. Todos los ratones se asignan aleatoriamente a su grupo de dosis correspondiente. El tratamiento comienza en el día 3 y termina en el día 6 después de la infección. La parasitemia se valora en muestras de sangre periférica obtenidas en los días 3, 4, 5, 6 y 7 después de la infección. Se evalúa un análisis cualitativo del efecto del tratamiento en *P. berghei* mediante microscopía y citometría de flujo.
- 10 Se tiñen muestras fijas de sangre periférica de ratones infectados con *P. berghei* con YOYO-1 (tinte de ácidos nucleicos). A continuación, se adquieren todas las muestras en un citómetro de flujo (FACSCalibur, BD). El análisis de microscopía se realiza con frotis sanguíneos con tinción Giemsa a partir de muestras tomadas en los días 5 y 7 (48 y 96 h después de comenzar el tratamiento, respectivamente) y se observa con un aumento de 100X.

**15 g. SEGURIDAD PRELIMINAR CON RATONES *IN VIVO***

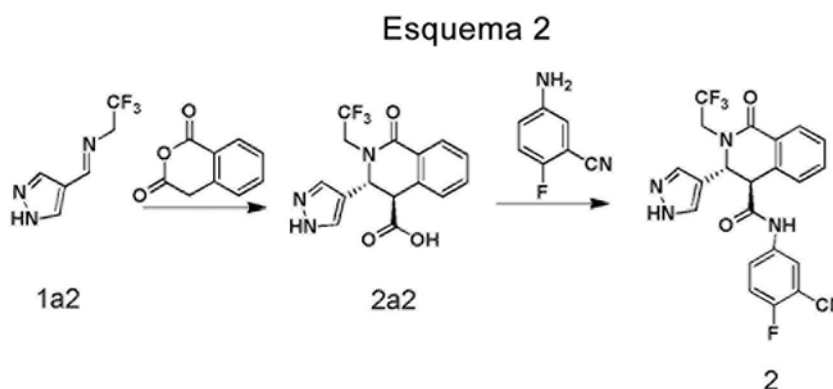
Se administraron los compuestos en forma de suspensiones en metilcelulosa al 1% a ratones hembra CD-1 de 6 semanas de vida. Los animales recibieron dosis de un único bolo i.p. de compuestos a 10 ml/kg de velocidad de administración. La dosis inicial superior fue en todos los casos de 500 mg/kg. Basándose en la aparición de mortalidad o resultados adversos graves, se redujeron las dosis hasta que se definió la dosis máxima no letal.

**7. MEZCLAS ENANTIOMÉRICAS DE ENANTIÓMEROS DE COMPUESTOS DE LA INVENCION Y ACTIVIDADES RELACIONADAS DE LOS ENANTIÓMEROS ESPECÍFICOS**

- 25 Los compuestos (2) y (6) se prepararon como racematos mediante la vía mostrada en el Esquema 1 anterior tal como se describe específicamente a continuación en los Esquemas 2 y 3. Los enantiómeros se prepararon y aislaron para someter a ensayo sus actividades antipalúdicas.

**a. Preparación de una mezcla enantiomérica del compuesto (2) y separación de enantiómeros**

30



**(1H-pirazol-4-ilmetileno)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (1a1) (producto intermedio de Fórmula 1a cuando R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub> y Ar<sup>1</sup> es 4-pirazolilo)**

35

A una solución de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (Sigma-Aldrich) (15,2 g, 113,2 mmol) en acetonitrilo (36 mL) se le añadió clorhidrato de 3-pirazol carboxaldehído (que podría prepararse tal como se describe en Traydakov, y cols. Synthetic Communications, 2011, 41, 2430-2434) (10 g, 75,75 mmol) seguido por trietilamina (31,5 ml, 226,4 mmol) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 15 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con acetonitrilo. A continuación, se concentró el filtrado al vacío. Se suspendió el residuo en éter etílico, se filtró y se concentró para producir 12 g (90%) del compuesto del título como una espuma blanca. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,10 - 4,30 (m, 2H), 7,70 - 8,32 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 13,22 (br, 1H). RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 60,70 (q, J = 116 Hz, \*CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 120,0, 126,0 (q, J = 1100 Hz, CH<sub>2</sub>\*CF<sub>3</sub>), 131,2, 138,9, 160,4. MS(ESI, [M + H]<sup>+</sup>), 178,4.

45

**Ácido 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxílico (2a2) (producto intermedio de Fórmula 2a cuando R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, Ar<sup>1</sup> es 4-pirazolilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H)**

- Se enfrió una solución de 1a2 (13,1 g, 74 mmol) en acetonitrilo (260 mL) a -20°C y se añadió anhídrido homoftálico (Alfa Aesar) (10 g, 61,67 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla de reacción a -20°C durante 40 min tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. A continuación, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos y a continuación se calentó a reflujo (82~83°C) durante 15 horas. Después de

50

que la reacción se hubiera enfriado a temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco, se lavó con n-hexano, y a continuación se secó al vacío para producir 12,2 g (58,4%) del compuesto del título (2a2) como un sólido blanco.  $p_f > 217^\circ\text{C}$ , descomp. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  3,84 (m, 1H), 4,15 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,53 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,58 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  46,5 (q,  $J = 136$  Hz,  $\text{CF}_3^*\text{CH}_2$ ), 51,0, 56,1, 117,0, 119,4, 125,0 (q,  $J = 1112$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127,8, 128,3, 128,4, 129,8, 132,0, 133,0, 135,1, 165,28, 172,24. MS(ESI,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 340,0.

***N*-(3-ciano,4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxamida (2)**

10

Se trató una solución de 2a2 (448 mg, 1,32 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (Sigma-Aldrich) (269 mg, 1,98 mmol) en 20 mL de acetonitrilo con oxiclورو de fósforo (0,136 mL, 1,45 mmol) y se llevó a reflujo durante 3 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de carbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna (sílice, acetato de etilo al 20-100% en hexano) para producir 420 mg (70%) del compuesto del título como una espuma blanquecina. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  3,81(m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 7,30 -7,40 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,45 -7,53 (m, 3H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  45,7 (q,  $J = 150$  Hz,  $^*\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 52,5, 56,9, 100,9, 113,3, 116,6, 116,8, 119,5, 124,3, 124,9 (q,  $J = 1114$  Hz,  $\text{CH}_2^*\text{CF}_3$ ), 127,2, 128,0, 128,6, 128,8, 133,1, 129,3, 134,6, 135,7, 158,5, 160,5, 165,3, 169,4. MS (ESI,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 458,5.

**Éster de metilo del ácido 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxílico (Éster de metilo de 2a2)**

25 A una solución de 2a2 (2 g, 5,89 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió 0,25 mL de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 15 horas ( $64\sim 65^\circ\text{C}$ ). Se inactivó la mezcla de reacción con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (33 x 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 1,75 g (84%) del compuesto del título como una espuma blanquecina. La recristalización a partir de heptano:alcohol isopropílico 2:1 produjo un sólido blanco,  $p.f. = 161\text{-}162^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-}d_6$ )  $\delta$  3,46 (m, 1H), 3,94 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 5,39 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,14 - 7,30 (m, 3H), 7,42 - 7,58 (m, 2H), 8,17 (m, 1H). MS (ESI,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 354,6.

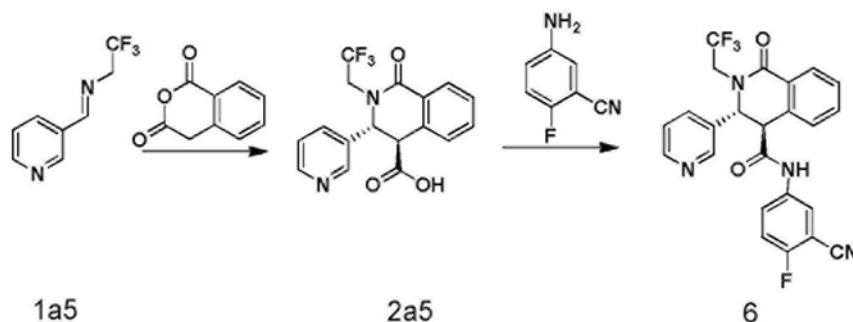
**Separación de (+)2 y (-)2**

35

Se sometió el éster de metilo racémico de 2a2 a separación cromatográfica de superfluido preparatoria (SFC) en una columna AD-H Chiarpac 250 x 30 mm eluida con una mezcla de MeOH al 30% en  $\text{CO}_2$  a una velocidad de flujo de 100 mL/min para producir los enantiómeros del éster de metilo de 2a2. Después de hidrólisis estérica (LiOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ), la conversión de cada enantiómero ácido en sus amidas correspondientes por los procedimientos descritos anteriormente produjo los enantiómeros de 2. *l*-(*N*-(3-ciano, 4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,  $[\alpha]_D = -154,3$   $c = 1,0$ , MeOH (RT = 18,5 min, columna OJ-H 250 x 4,6 mm eluida con DEA al 0,1% en Hexano-EtOH 80-20). *d*-(*N*-(3-ciano,4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida,  $[\alpha]_D = +151,6$   $c = 1,0$ , MeOH (RT = 25,5 min).

**45 b. Reparación de mezcla enantiomérica del compuesto (6) y separación de enantiómeros**

Esquema 3



**Piridina-3-ilmetilen-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (1a2) (producto intermedio de Fórmula 1a cuando  $R^1$  es  $\text{CF}_3$  y  $\text{Ar}^1$  es 3-piridinilo)**

50

A una solución de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (3,98 g, 29,4 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se le añadió 3-

piridincarboxaldehído (Sigma-Aldrich) (2,1 g, 19,6 mmol) seguido por trietilamina (4 ml, 29,43 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con acetonitrilo. A continuación, se concentró el filtrado al vacío. Se retiró el residuo en éter etílico, se filtró y se concentró para producir 3,12 g (84%) del compuesto del título como una espuma blanca. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,40 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,8, 1H). MS (ESI, [M + H]<sup>+</sup>), 189,5.

**Ácido 1-oxo-3-piridin-3-il-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxílico (2a5) (producto intermedio de Fórmula 2a cuando R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>, Ar<sup>1</sup> es 3-piridinilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H)**

10

A una solución de 1a5 (3,12 g, 16,5 mmol) en acetonitrilo (58 mL) enfriada a -20°C, se le añadió anhídrido homoftálico (2,22 g, 13,75 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla de reacción a -20°C durante 40 min tiempo en el cual se formó un precipitado amarillo. A continuación, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos y a continuación se calentó a reflujo (82~83°C) durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco, se lavó con n-hexano y se secó al vacío para producir 1,5 g (31%) del compuesto del título (2a5). pf > 217°C, descomp. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,03 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,98 (dd, *J* = 2, 6,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 2, 4,8 Hz, 1H). MS (ESI, [M + H]<sup>+</sup>), 351,6.

15

**N-(3-ciano-4-fluoro)-1-oxo-3-piridin-3-il-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxamida (6)**

Se trató una solución de compuesto 2a5 (462 mg, 1,32 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (269 mg, 1,98 mmol) en 20 mL de acetonitrilo con oxicloruro de fósforo (0,136 mL, 1,45 mmol) y a continuación se sometió a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se inactivó con agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo.

25

Se lavaron las capas orgánicas combinadas con carbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna (sílice, acetato de etilo en hexano al 20-100%) para producir 543 mg (88%) del compuesto del título como una espuma blanquecina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 4,11 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,46 (m, 1H). MS(ESI, [M + H]<sup>+</sup>), 469,6.

30

**Éster de metilo del ácido 1-oxo-3-piridin-3-il-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxílico (Éster de metilo de 2a5)**

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,39 g, 0,0856 mol) gota a gota a una solución agitada de 2a5 (10 g, 0,0285 mol) en metanol seco (100 ml) a 0°C. Después de completar la adición, se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se suspendió la suspensión espesa resultante en solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo (3 x 500 mL). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco 8 g, 76,93%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,40 (dd, *J* = 1,36, 4,68 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 1,56, 7,48 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,93-4,04 (m, 1H), 3,66 (s, 3H). LC-MS (APCI, [M+H]<sup>+</sup>), 365,2.

40

**45 Separación de (+)6 y (-)6**

Se sometió el éster de metilo racémico de 2a5 a separación cromatográfica SFC preparatoria en una columna Chiarpac AD-H de 250 x 30 mm eluida con una mezcla de MeOH al 30% en CO<sub>2</sub> a una velocidad de flujo de 100 mL/min para producir los dos enantiómeros del éster de metilo de 2a5. Después de la hidrólisis estérica (LiOH, MeOH, H<sub>2</sub>O), la conversión de cada enantiómero ácido a sus amidas correspondientes por los procedimientos descritos anteriormente produjo los enantiómeros de **(6)**. 1-*N*-(3-ciano-4-fluoro)-1-oxo-3-piridin-3-il-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxamida, [α]<sub>D</sub> = -152,7 c = 1,0, MeOH (RT = 11,0 min, columna OJ-H de 250 x 4,6 mm eluida con dietilamina al 0,1% en Hexano-EtOH 80-20). *d*-*N*-(3-ciano-4-fluoro)-1-oxo-3-piridin-3-il-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-4-carboxamida, [α]<sub>D</sub> = +145,8 c = 1,0, MeOH (RT = 14,8 min).

55

**c. Actividades antipalúdicas de enantiómeros específicos de la invención**

En la Tabla VI mostrada a continuación se presentan las actividades antipalúdicas de los enantiómeros que se sometieron a ensayo tal como se describe en 4a.

60

TABLA VI

Compuesto	Isómero	Rotación óptica [α] <sub>D</sub>	Potencia (nM, cepa 3D7)
Compuesto 6	1	-62	477
Compuesto 6	d	+52	15
Compuesto 2	1	-154	303

Compuesto 2	d	+154	35
Compuesto 20	1	-186	233
Compuesto 20	d	+185	11

Estos datos muestran que el d-isómero proporciona la mayoría de la actividad antipalúdica de los racematos para los compuestos de la invención anteriores.

## 5 8. DATOS *IN VIVO*

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo *in vivo* del modo siguiente:

### a. Estudios de metabolismo en ratones

10

Se sometió a ensayo el metabolismo de los compuestos de la invención tal como se describe en el Procedimiento 6 anterior y los resultados se presentan en la Figura 1. Se comparan los parámetros farmacocinéticos con los de un compuesto de referencia (1247) descrito en Guiguemde y col., 2010, Nature 465, 311-315 como agente antipalúdico que se describió como potente *in vitro*, pero mostró baja solubilidad y baja estabilidad en modelos *in vitro* de metabolismo hepático. Además, el compuesto de referencia 1247) tiene una exposición pico muy baja y baja estabilidad y exposición total *in vivo*.

15

Estos datos muestran que los compuestos de la invención no sólo presentan una potencia razonable *in vitro* sino que tienen una solubilidad enormemente mejorada (100 veces), estabilidad en modelos de metabolismo hepático *in vitro* (estables hasta el límite de detección del ensayo) y una exposición pico (100 veces), exposición total (de 55 a 77 veces) y estabilidad (1-2 veces) *in vivo* mejoradas significativamente.

20

### b. Actividad antipalúdica en ratones

25 Las actividades antipalúdicas de compuestos de la invención se sometieron a ensayo tal como se describe en el Procedimiento 6 anterior y los resultados se presentan en las Figuras 2A y 2B. Con fines de comparación se sometió a ensayo el compuesto de referencia (1247) y se encontró completamente inactivo.

Los resultados de la Figura 2A muestran claramente que los dos compuestos de la invención son altamente potentes y eficaces por la vía oral y que los dos compuestos son significativamente más potentes frente al paludismo humano (Pf) que frente al paludismo en roedores (Pb).

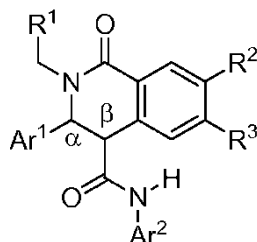
30

Estos resultados indican claramente que las mejoras en la exposición por la vía oral observadas para los compuestos de la invención conducen a una eficacia en la reducción del paludismo por la vía oral. Por tanto, en conjunto, estos datos muestran una clara mejora en la exposición de los compuestos de la invención con respecto al compuesto de referencia que tienen parámetros farmacocinéticos que se corresponden con los requisitos de un fármaco antipalúdico.

35

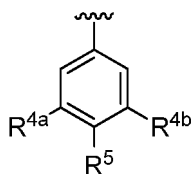
**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

**(II)**

5

- en la que Ar<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico seleccionado entre 3-piridinilo, 4-isoxazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 4-pirazolilo, 4-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-pirimidinilo y 4-piridazinilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo y ciclobutilo y, si la valencia lo permite, está sustituido por 0-3 grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxilo y etoxilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo; en el que los sustituyentes de anillo en los átomos de carbono denotados con los marcadores α y β tienen una configuración *trans*; Ar<sup>2</sup> tiene una estructura representada por una fórmula:



15

- en la que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y polihaloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o una de las sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos para su uso en la prevención y/o tratamiento del paludismo.

- 25 2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre metilo, n-propilo, i-propilo y ciclopropilo, opcionalmente sustituidos con 0-3 grupos seleccionados entre fluoro y metoxilo.

3. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH.

30

4. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, fluoro, cloro, bromo y yodo.

5. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F.

35

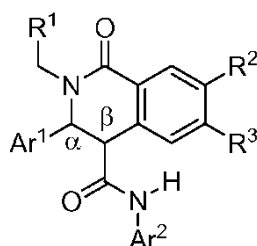
6. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>.

- 40 7. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo siguiente:

- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 45 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 50 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-

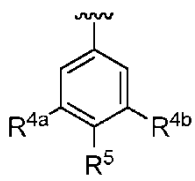
- carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 5 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 10 2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 15 carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 20 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 25 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 30 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 35 carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 40 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 45 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 50 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 55 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y
- 60 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida

8. Un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



(II)

en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 3-piridinilo, 4-isoxazolilo, N-metil-4-pirazolilo, 4-pirazolilo, 4-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-pirimidinilo, y 4-piridazinilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F; Ar<sup>2</sup> tiene una estructura representada por una fórmula:

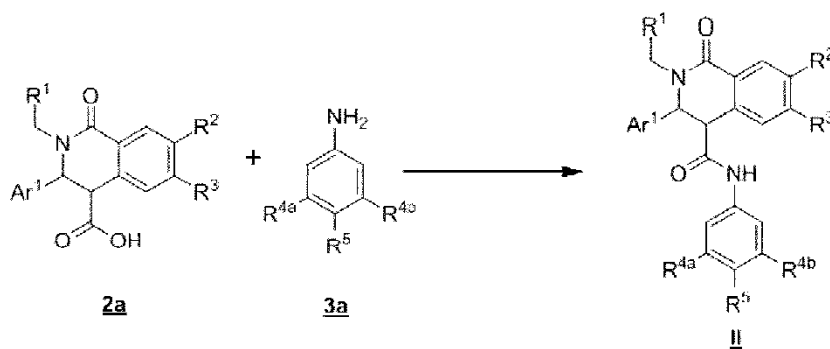


en la que R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>, o una de las sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos, así como sus tautómeros, isómeros geométricos y formas ópticamente activas de los mismos.

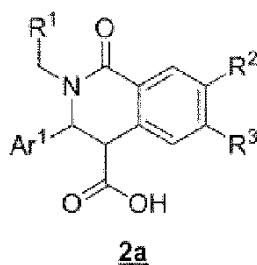
9. Un compuesto según la reivindicación 8, seleccionado entre el grupo siguiente:
- 15 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 20 1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 25 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-7-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 30 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 35 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 40 N-(3-cianofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 45 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;
- 50 2-butil-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;



- N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 5 2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 10 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cianofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 15 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 20 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-cloro-5-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 25 N-(3-cianofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 30 N-(3-cloro-5-cianofenil)-7-fluoro-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida;  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-isobutil-1-oxo-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida; y  
 N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-6,7-difluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxamida.  
 35
10. Un compuesto según la reivindicación 8 ó 9 para su uso como un medicamento.
11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 8 ó 9 y  
 40 un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 8 ó 9 que comprende además al menos un agente antipalúdico adicional.
- 45 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 en la que dicho agente antipalúdico adicional se selecciona entre artemisinina o un derivado de artemisinina, cloroquina, mefloquina, quinina, atovacuona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamina-sulfadoxina, quinacrina, cloroquina, primaquina, doxiciclina, atovacuona y clorhidrato de proguanilo, piperquina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (Número de registro CAS: 1193314-23-6),  
 50 5,7'-dicloro-6'-fluoro-2',3',4',9'-tetrahidro-3'-metil-, (1'R,3'S)-], azufre, [4-[(2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino)fenil]pentafuoro-] (Número de registro CAS: 1282041-94-4), morfolina o 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-tricyclo[3.3.1.1.3,7]decan]-4-ilfenoxi)etil]-] (Número de registro CAS: 1029939-86-3).
- 55 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, propilo, ciclopropilo y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F; R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>, que comprende una etapa de reacción de un ácido carboxílico de fórmula 2a en la que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, propilo, ciclopropilo y  
 60 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F con una arilamina de fórmula 3a en la que R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub>:



15. Un producto intermedio de Fórmula 2a



5

seleccionado entre 3-piridinilo, 4-(1-metilpirazolilo) y 4-pirazolilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre CF<sub>3</sub>, propilo, ciclopropilo y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, OCH<sub>3</sub> y F; y R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre H, CN, F, Cl y OCF<sub>3</sub> seleccionado entre el grupo siguiente:

10

ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;

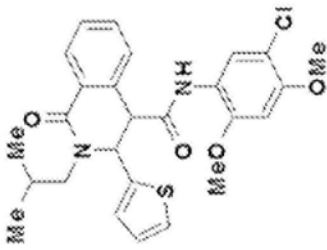
15

ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(ciclopropilmetil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(1-butil)-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;

ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;

20

ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(isotiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-isobutil-3-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico;  
 ácido 1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico; y  
 ácido 2-isobutil-7-metoxi-1-oxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico.



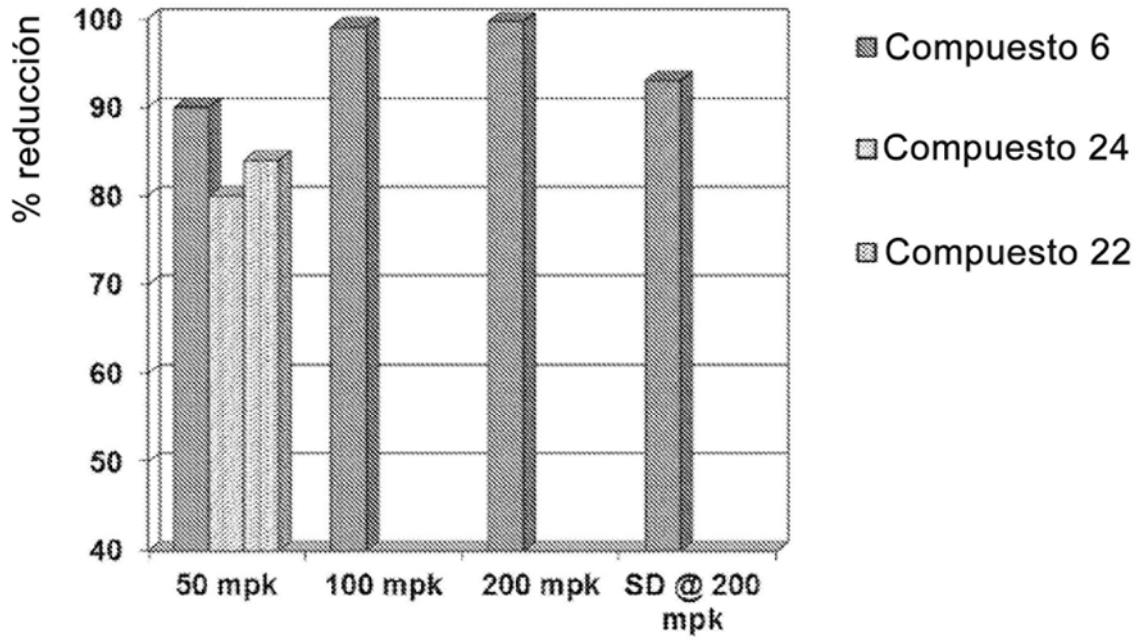
Compuesto de referencia 1247

Compuesto	In vitro				In vivo - ratón oral		
	EC <sub>50</sub> (nM)	SoI (μM)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Clint (ml/min/kg)	Cmax (μM)	AUC (μg-hr/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Compuesto de referencia 1247* (racemato)	12	0,5	2,6	8	0,12	0,48	1,8
Compuesto 6** (racemato)	54	54	>4	1,0	10	27	1,8
Compuesto 2***	41	66	>4	1,0	11	37	4,2

Notas: \* datos orales @ 300 mg/kg; \*\* datos orales @ 50 mg/kg; \*\*\* datos orales @ 100 mg/kg

Figura 1

A



B

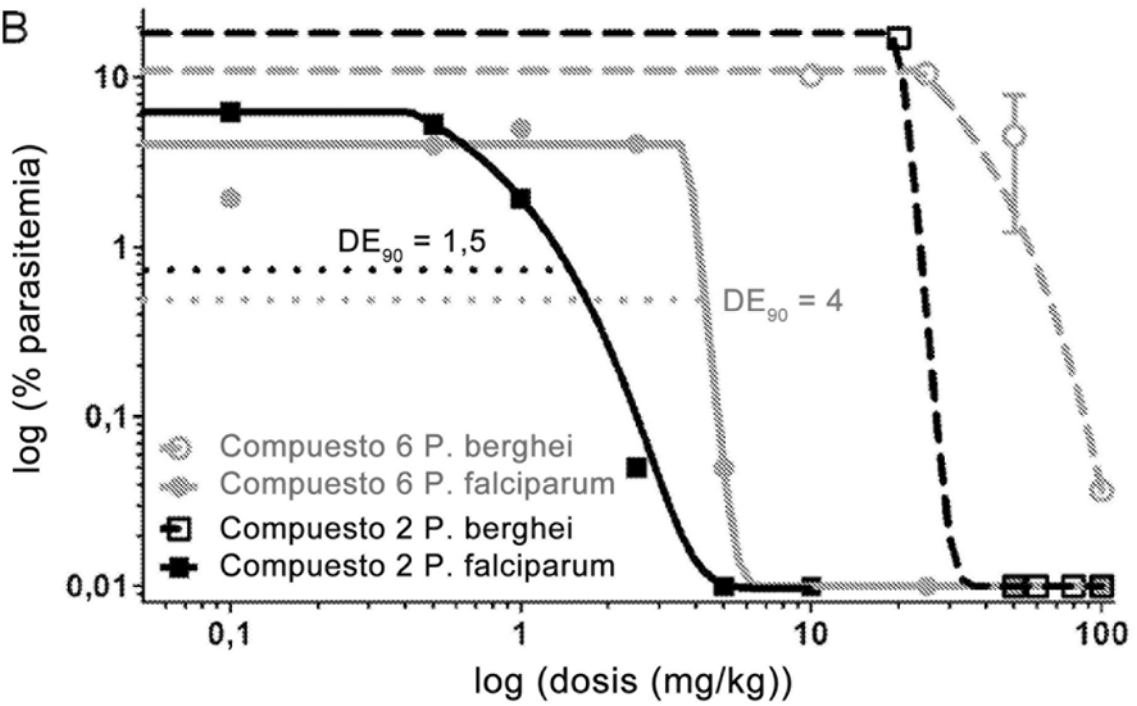


Figura 2