

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 527**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4168	(2006.01) C07D 403/10	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01) C07D 403/14	(2006.01)
C07D 233/88	(2006.01) C07D 405/06	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01) C07D 405/14	(2006.01)
C07D 271/06	(2006.01) C07D 407/14	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 401/10	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 403/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2004** **E 04813947 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 1699455**

54 Título: **Inhibidores de aspartilproteasa heterocíclica**

30 Prioridad:

15.12.2003 US 529535 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.09.2013

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US y
PHARMACOPEIA, LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHU, ZHAONING;
MCKITTRICK, BRIAN;
SUN, ZHONG-YUE;
YE, YUANZAN, C.;
STRICKLAND, COREY;
SMITH, ELIZABETH, M.;
STAMFORD, ANDREW;
GREENLEE, WILLIAM, J.;
WU, YUSHENG;
ISERLOH, ULRICH;
MAZZOLA, ROBERT;
CALDWELL, JOHN;
CUMMING, JARED;
WANG, LINGYAN;
GUO, TAO;
LE, THUY, X. H.;
SAIONZ, KURT, W.;
BABU, SURESH, D.;
VOIGT, JOHANNES H. y
HUNTER, RACHAEL C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 421 527 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de aspartilproteasa heterocíclica

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta divulgación se refiere a inhibidores de aspartilproteasa heterocíclica, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y su uso como inhibidores del virus de la inmunodeficiencia humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoicas.

ANTECEDENTES

- 10 Hasta la fecha se conocen ocho proteasas aspárticas humanas de la familia A1 (similar a pepsina): pepsina A y C, renina, BACE, BACE 2, napsina A, catepsina D en afecciones patológicas.

- 15 Se ha establecido bien el papel del sistema renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la tensión arterial y electrolito en fluido (Oparil, S y col. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). El octapéptido angiotensina-II, un potente vasoconstrictor y estimulador para la liberación de aldosterona adrenal, se procesó a partir del decapeptido precursor angiotensina-I, que a su vez se procesó a partir de angiotensinógeno por la enzima renina. También se encontró que la angiotensina-II desempeñaba funciones en el crecimiento celular de músculo liso vascular, inflamación, generación de especies de oxígeno reactivas y trombosis, influencia de aterogénesis y lesión vascular. Clínicamente, el beneficio de la interrupción de la generación de angiotensina-II mediante el antagonismo de la conversión de angiotensina-I es muy conocido y hay varios fármacos inhibidores de ACE en el mercado. Se espera que el bloqueo de la anterior conversión de angiotensinógeno en angiotensina-I, es decir, la inhibición de la enzima renina, tenga efectos similares, pero no idénticos. Como la renina es una aspartilproteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se cree que
- 20 habría menos efectos adversos frecuentes para controlar la hipertensión arterial y síntomas relacionados regulados por angiotensina-II mediante su inhibición.

- 25 Otra proteasa, catepsina-D, participa en biogénesis lisosómica y elección de proteínas como diana, y también puede participar en el procesamiento y presentación de antígeno de fragmentos de péptido. Se ha ligado a numerosas enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de tejido conjuntivo, distrofia muscular y cáncer de mama.

- 30 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que finalmente es mortal. La progresión de la enfermedad está asociada a pérdida gradual de la función cognitiva relacionada con memoria, razonamiento, orientación y juicio. Los cambios de comportamiento que incluyen confusión, depresión y agresividad también se manifiestan a medida que progresa la enfermedad. Se cree que la disfunción cognitiva y de comportamiento resulta de función neuronal alterada y pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza cerebral. Los tratamientos para la EA actualmente disponibles son paliativos, y aunque mejoran los trastornos cognitivos y de comportamiento, no previenen la progresión de la enfermedad. Por tanto, hay una necesidad médica sin satisfacer para tratamiento de EA que detiene la progresión de la enfermedad.

- 35 Los distintivos patológicos de EA son la deposición de placas β -amiloides ($A\beta$) extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de proteína tau anormalmente fosforilada. Los individuos con EA presentan depósitos de $A\beta$ característicos en regiones del cerebro conocidas por ser importantes para la memoria y cognición. Se cree que $A\beta$ es el agente causante fundamental de la pérdida de células neuronales y disfunción que está asociada con empeoramiento cognitivo y de comportamiento. Las placas amiloides consisten predominantemente en péptidos $A\beta$ compuestos de 40 - 42 residuos de aminoácidos, que se derivan del procesamiento de proteína precursora de amiloide (APP). La APP se procesa por múltiples actividades de proteasa distintas. Los péptidos $A\beta$ resultan de la escisión de APP por β -secretasa en la posición correspondiente al extremo N de $A\beta$, y en el extremo C por actividad de γ -secretasa. La APP también se escinde por actividad de α -secretasa produciendo el fragmento no amiloidogénico secretado conocido como APP soluble.
- 40

- 45 Se ha identificado una aspartilproteasa conocida como BACE-1 como actividad de β -secretasa responsable de la escisión de APP en la posición correspondiente al extremo N de péptidos $A\beta$.

- Las pruebas bioquímicas y genéticas acumuladas respaldan una función central de $A\beta$ en la etiología de EA. Por ejemplo, se ha mostrado que $A\beta$ es tóxico para células neuronales *in vitro* y cuando se inyecta en cerebros de roedor. Además, se conocen formas heredadas de EA de aparición temprana en las que están presentes mutaciones bien definidas de APP o las presenilinas. Estas mutaciones potencian la producción de $A\beta$ y se consideran causantes de EA.
- 50

Como los péptidos $A\beta$ se forman como resultado de actividad de β -secretasa, la inhibición de BACE-1 debe inhibir la formación de péptidos $A\beta$. Así, la inhibición de BACE-1 es un enfoque terapéutico al tratamiento de EA y otras

enfermedades cognitivas y neurodegenerativas producidas por deposición de placas de A β .

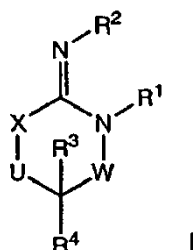
El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se ha demostrado clínicamente que compuestos tales como indinavir, ritonavir y saquinavir, que son inhibidores de la aspartilproteasa del VIH, producen reducción de la carga viral. Como tales, se esperaría que los compuestos descritos en el presente documento fueran útiles para el tratamiento del SIDA. Tradicionalmente, una diana importante para los investigadores ha sido la proteasa del VIH-1, una aspartilproteasa relacionada con renina.

Además, el virus de la leucemia de linfocitos T humana tipo I (HTLV-I) es un retrovirus humano que se ha asociado clínicamente a leucemia de linfocitos T del adulto que se ha asociado clínicamente a leucemia de linfocitos T del adulto y otras enfermedades crónicas. Al igual que otros retrovirus, HTLV-I requiere una aspartilproteasa para procesar proteínas precursoras virales que producen viriones maduros. Esto hace que la proteasa sea una diana atractiva para el diseño de inhibidores. Moore y col. Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, EE.UU., 16-19 de noviembre de 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS.

Las plasmepsinas son enzimas aspartilproteasas esenciales del parásito de la malaria. Los compuestos para la inhibición de aspartilproteasas plasmepsinas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de malaria. Freire y col. documento WO 2002074719. Na Byoung-Kuk y col. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Parasitology (junio de 2004), 42(2) 61-6. Código de revista: 9435800 Además, se han usado compuestos usados para las aspartilproteasas diana plasmepsinas (por ejemplo I, II, IV y HAP), para destruir parásitos de la malaria, tratando así pacientes así aquejados. Ciertos compuestos también presentaron actividad inhibidora contra catepsina D.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural I



o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que

W es un enlace, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -O-, -C(R⁶(R⁷))-, -N(R⁵)- o -C(=N(R⁵))-;

X es -O-, -N(R⁵)- o -C(R⁶(R⁷))-; a condición de que si X es -O-, U no sea -O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)- o -C(=NR⁵)-;

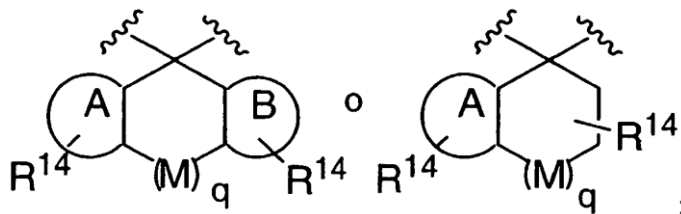
U es un enlace, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -O-, -P(O)(OR¹⁵)-, -C(=NR⁵)-, -(C(R⁶(R⁷)))_b- o -N(R⁵)-; en la que b es 1 ó 2; a condición de que si W es -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, o -N(R⁵)-, U no sea -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R⁵)-; a condición de que si X es -N(R⁵)- y W es -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R⁵)-, entonces U no sea un enlace;

R¹, R² y R⁵ están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, -OR¹⁵, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -NO₂, -N=C(R⁸)₂ y -N(R⁸)₂, a condición de que R¹ y R⁵ no se seleccionen ambos de -NO₂, -N=C(R⁸)₂ y -N(R⁸)₂;

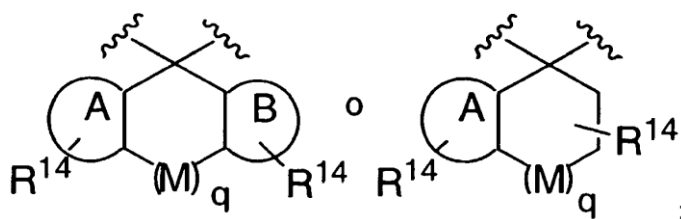
R³, R⁴, R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹), -SH, -OR⁹, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(A¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(A¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)C(O)OR⁹ y -C(=NOH)R⁸; a condición de que si U es -O- o -N(R⁵)-, entonces R³, R⁴, R⁶ y R⁷ no sean halógeno, -SH, -OR⁹, -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(R¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³), o -N(R¹¹)C(O)OR⁹; a condición de que si W es -O- o -N(R⁵)-, entonces R³ y R⁴ no sean halógeno, -SH, -OR⁹, -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(R¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³) o -N(R¹¹)C(O)OR⁹; y a condición de que si X es -N(R⁵)-, W es -C(O)- y U es un enlace, R³, R⁴, R⁶ y R⁷ no sean halógeno, -CN, -SH, -OR⁹, -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²) o -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²); o R³, R⁴, R⁶ y R⁷, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente

sustituido con R^{14} o un cicloalquiléter de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con R^{14} .

o R³ y R⁴ o R⁶ y R⁷, junto con el carbono al que están unidos, se combinan para formar grupos multicíclicos tales como



5 en la que M es -CH₂-, S, -N(R¹⁹)- o O, A y B son independientemente arilo o heteroarilo y q es 0, 1 ó 2, a condición de que si q es 2, un M deba ser un átomo de carbono y si q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace; y con la condición de que si R³, R⁴, R⁶ y R⁷ forman dichos grupos multicíclicos



entonces los grupos R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no puedan combinarse para formar dichos grupos multicíclicos;

R⁸ está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR¹⁵, -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) y -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

R⁹ está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

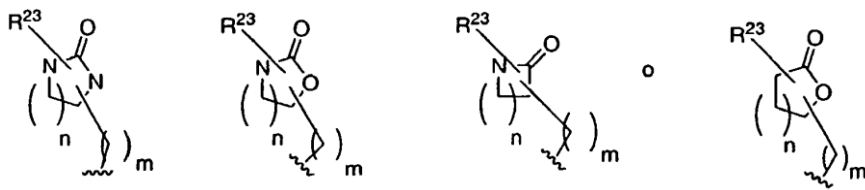
R¹⁰ está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y -N(R¹⁵)(R¹⁶);

R¹¹, R¹² y R¹³ están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶) y -CN;

R¹⁴ es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) y -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶.

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R¹⁸-alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-cicloalquilalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-arilalquilo, R¹⁸-heteroarilo y R¹⁸-heteroarilalquilo; o

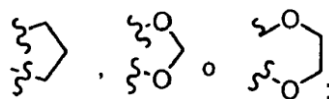
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



en las que R^{23} numera 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, $-\text{NO}_2$, halógeno, heteroarilo, HO-alquiloxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o dos restos R^{18} sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar

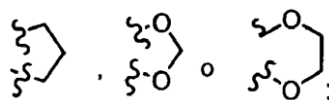


R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

y en los que cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquinilo en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(\text{=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil-N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; y en los que cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquinilo en R^{21} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil-C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(\text{=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil-N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

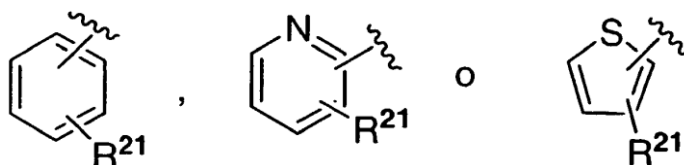
o dos restos R^{21} o dos R^7 sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar



y si R^{21} o R^{22} están seleccionados del grupo constituido por $-\text{C}(\text{=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, R^{15} y R^{16} pueden ser juntos una cadena C_2 a C_4 en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo pueden sustituirse con $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{N}(\text{H})-$ y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

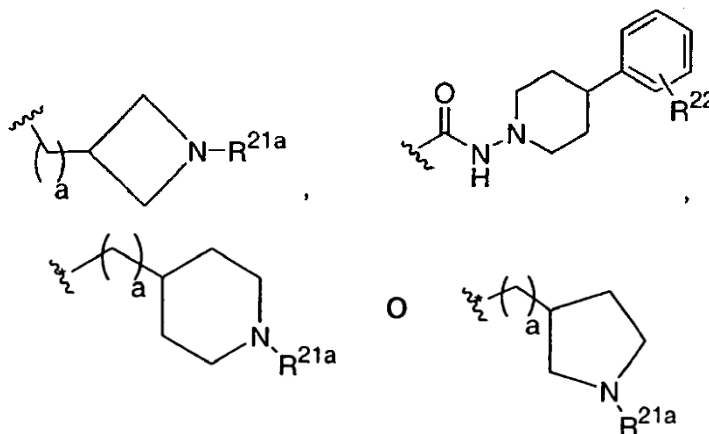
R^{23} es 1 a 5 grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{G}(\text{=NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil-N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$; y en los que cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquinilo en R^{23} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5

- 5 grupos R^{27} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, alquil- $C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, alquil- $N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ y $-S(O)_2R^{24}$;
- 10 R^{24} , R^{25} y R^{26} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo y R^{27} -heteroarilalquilo;
- 15 R^{27} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, $-NO_2$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquil- CN , $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquilo)(arilo)$, $-C(O)N(alquilo)(heteroarilo)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(arilo)$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquilo)(arilo)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O$ -heterocicloalquilo, $-O$ -cicloalquilalquilo, $-O$ -heterocicloalquilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquilo)(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $-NHC(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-N(alquilo)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquilo)C(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{29}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquilo)(alquilo)$, $-N(alquilo)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquilo)S(O)_2N(alquilo)(alquilo)$;
- 20 R^{28} es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y
 R^{29} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;
- a condición de que si W es $-C(O)-$ y U es un enlace, R^1 no sea fenilo opcionalmente sustituido, y que si U es $-C(O)-$ y W es un enlace, R^5 no sea fenilo opcionalmente sustituido;
- 25 a condición de que ni R^1 ni R^5 sea $-C(O)$ -alquil-azetidinona o alquilo di-sustituido con $(-COOR^{15}$ o $-C(O)N(R^{15})(R^{16}))$ y $(-N(R^{15})(R^{16}))$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ o $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;
- 30 a condición de que si R^1 es metilo, X sea $-N(R^5)-$, R^2 sea H, W sea $-C(O)-$ y U sea un enlace, (R^3, R^4) no sea (H, H), (fenilo, fenilo), (H, fenilo), (bencilo, H), (bencilo, fenilo), (i-butilo, H), (i-butilo, fenilo), (OH-fenilo, fenilo), (halo-fenilo, fenilo) o $(CH_3O$ -fenilo, NO_2 -fenilo); y si W es un enlace y U es $-C(O)-$, (R^3, R^4) no sea (H, H), (fenilo, fenilo), (H, fenilo), (bencilo, H), (bencilo, fenilo), (i-butilo, H), (i-butilo, fenilo), (OH-fenilo, fenilo), (halo-fenilo, fenilo) o $(CH_3O$ -fenilo, NO_2 -fenilo);
- a condición de que si X es $-N(R^5)-$, R^1 y R^5 sean cada uno H, W sea $-C(O)-$ y U sea un enlace, (R^3, R^4) no sean (fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido), (fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo) o (heteroarilo, heteroarilalquilo);
- 35 a condición de que si U es un enlace, W sea $-C(O)-$, y R^3 y R^4 formen un anillo con el carbono al que están unidos, R^1 no sea 2- CF_3 -3- CN -fenilo;
- a condición de que si X es $-N(R^5)-$, U sea $-O-$ y W sea un enlace o $-C(R^6)(R^7)-$, (R^3, R^4) no sea (H, $-NHC(O)$ -alquil-heteroarilo) o (H, alquil- $NHC(O)$ -alquil-heteroarilo); y
- 40 a condición de que si X es $-N(R^5)-$, R^1 y R^5 no sean alquil-aril- $SO_2-N(R^{15})(R^{16})$ en la que R^{15} es H y R^{16} es heteroarilo;
- a condición de que si R^1 es R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo, en las que R^{21} es $-OCF_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)$ alquilo, $-S(O)_2$ alquilo, $-S(O)_2CHF_2$, $-S(O)_2CF_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-SF_5$ o $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$;
- 45 en la que R^{15} y R^{16} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -arilo y R^{18} -heteroarilo; U es un enlace o $-CH_2-$; y X es $-N(R^5)-$; entonces R^5 es H;
- a condición de que si U es un enlace,
 R^3 y R^4 sean alquilo,



si R^{21} es halógeno, -CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi, o R^3 y R^4 , junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros,

y R^1 es



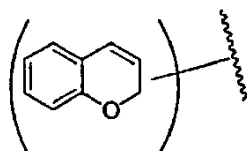
si a es 0 a 6 y R^{22} es alquilo, alcoxi, halógeno, -CN, -OH, -NO₂ o haloalquilo;

entonces R^{21a} no es H, -C(O)₂ R^{15} , en la que R^{15} está seleccionado del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo y alquilo sustituido con fenilo, alquilo o alquil- R^{22} , en la que R^{22} está seleccionado del grupo constituido por

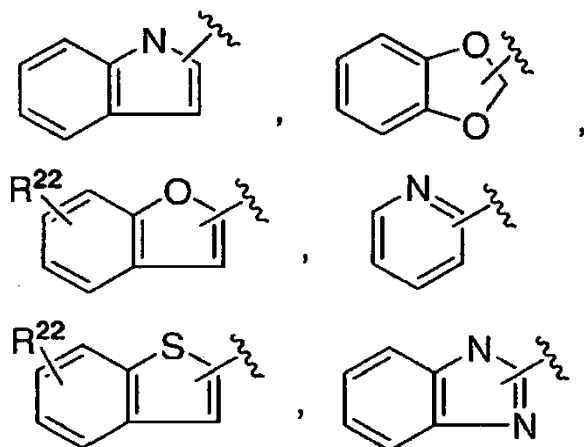
fenilo,

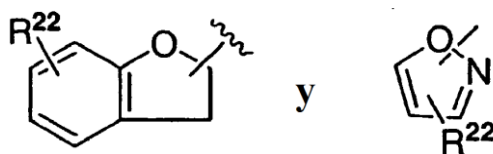
fenilo sustituido con alquilo,

y



en la que R^{22} está seleccionado del grupo constituido por H, metoxi, nitro, oxo, -OH, halo y alquilo,





Según la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula IB como se define en las reivindicaciones adjuntas, y estereoisómeros, tautómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para inhibir aspartilproteasa que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula I a un paciente en necesidad de tales tratamientos.

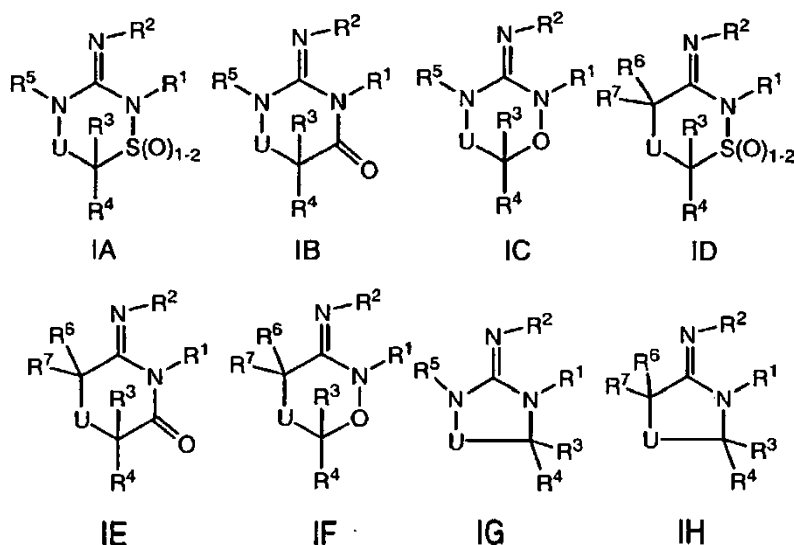
Más específicamente, en el presente documento se desvela: un procedimiento para tratar una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, insuficiencia renal o una enfermedad modulada por la inhibición de renina; un procedimiento para tratar virus de la inmunodeficiencia humana; un procedimiento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa tal como enfermedad de Alzheimer; un procedimiento para inhibir plasmepsinas I y II para el tratamiento de malaria; un procedimiento para inhibir catepsina D para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y cáncer de ovario; y un procedimiento para inhibir enzimas protozoicas, por ejemplo, inhibición de *Plasmodium falciparum*, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Dichos procedimientos de tratamiento comprenden administrar al menos un compuesto de fórmula I a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En particular se desvela un procedimiento para tratar enfermedad de Alzheimer que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula I a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para tratar enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa o un antagonista muscarínico.

En el presente documento también se desvela un kit que comprende en recipientes separados en un único envase composiciones farmacéuticas para su uso en combinación, en el que un recipiente comprende un compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo recipiente comprende un inhibidor de colinesterasa o un antagonista muscarínico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo las cantidades combinadas una cantidad eficaz para tratar una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

Compuestos de fórmula I en la que X, W y U son como se han definido anteriormente incluyen las siguientes estructuras independientemente preferidas:



En compuestos de fórmulas IA a IF, U es preferentemente un enlace o -C(R⁶)(R⁷)-. En compuestos de fórmula IG e IH, U es preferentemente -C(O)-.

Se entenderá que como la definición de R^1 es la misma que la definición de R^5 , si X es $-N(R^5)-$, compuestos de fórmula I en la que W es un enlace y U es un enlace, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$ o $-N(R^5)-$ son equivalentes a compuestos de fórmula I en la que U es un enlace y W es un enlace, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$ o $-N(R^5)-$.

5 Compuestos más preferidos son aquellos de fórmula IB en la que U es un enlace o aquellos de fórmula IB en la que U es $-C(R^6)(R^7)-$.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I es aquel en el que R^2 es H.

10 R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados preferentemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})-$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})-$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})-$, $-N(R^{11})(R^{12})-$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})-$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$.

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados preferentemente del grupo constituido por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo y cicloalquilalquilo.

En un grupo de compuestos preferidos

U es un enlace o $-C(O)-$;

15 W es un enlace o $-C(O)-$;

X es $-N(R^5)-$;

R^1 es H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -arilalquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo,

R^2 es H;

20 R^3 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

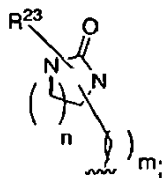
R^4 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

25 R^5 es H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -arilalquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^6 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

R^7 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

30 R^{15} , R^{16} y R^{17} es H, R^{18} -alquilo, alquilo o



R^{21} es alquilo, arilo, halógeno, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ o $-CH(R^{15})(R^{16})$;

n es 1;

m es 1;

35 R^{18} es $-OR^{20}$

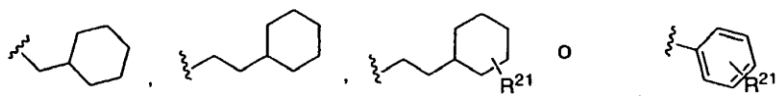
R^{20} es arilo;

y

R^{23} es alquilo.

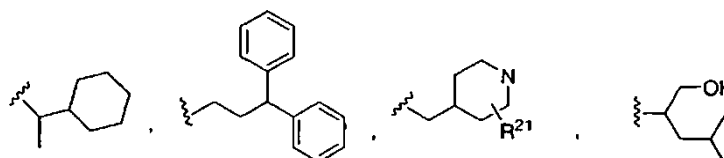
En un grupo de compuestos preferidos

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son

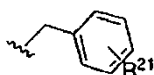


y

5 R^1 y R^5 es H, CH_3 ,



o



En un grupo adicional de compuestos preferidos;

10 U es un enlace o $-C(O)-$;

W es un enlace o $-C(O)-$;

X es $-N(R^5)-$;

R^1 es H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -arilalquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo,

15 R^2 es H;

R^3 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

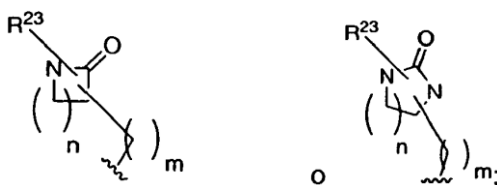
20 R^4 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^5 es H, alquilo, R^{21} -alquilo, arilalquilo, R^{21} -arilalquilo, cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

25 R^6 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

R^7 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R^{21} -heteroarilalquilo, R^{21} -heteroarilo, R^{21} -heterocicloalquilo o R^{21} -heterocicloalquilalquilo;

30 R^{15} , R^{16} y R^{17} es H, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, R^{18} -alquilo, alquilo, arilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, arilalquilo,



n es 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

R^{18} es $-OR^{20}$ o halo;

R^{20} es arilo o haloarilo sustituido;

5 R^{21} es alquilo, arilo, heteroarilo, R^{22} -alquilo, R^{22} -arilo, R^{22} -heteroarilo, halógeno, heterocicloalquilo, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-OR^{15}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{15}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{16})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ o $-CH(R^{15})(R^{16})$;

R^{22} es $-OR^{15}$ o halo

y

R^{23} es H o alquilo.

10 Como se usa anteriormente, y en toda la memoria descriptiva, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como animales.

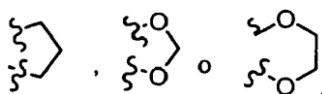
“Mamífero” significa seres humanos y otros animales mamíferos.

15 “Alquilo” significa un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior”
20 significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo. Grupos alquilo sustituidos con R^{32} incluyen fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

25 “Alquenilo” significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquenilo lineal. “Alquenilo inferior” significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

30 “Alquinilo” significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo.

40 “Arilo” significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, R^{18} , R^{21} , R^{22} , etc.) que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento, o dos sustituyentes sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar

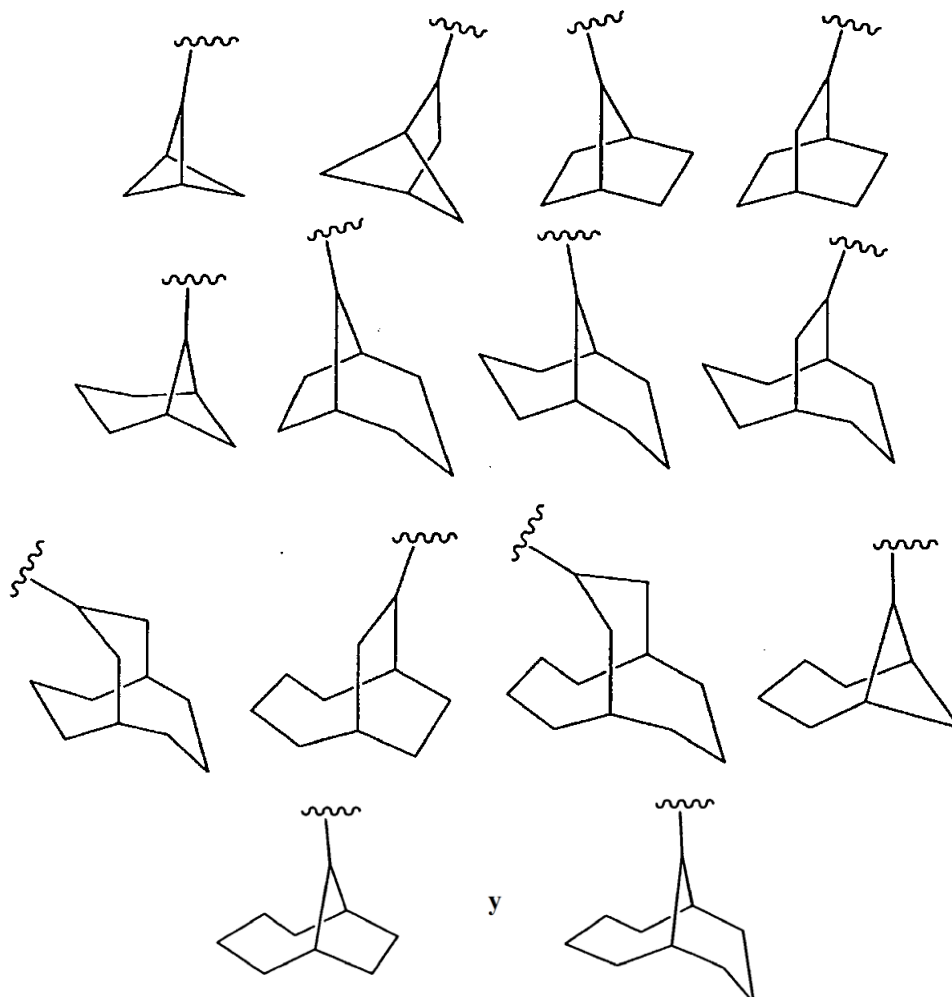


45 Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno a cuatro de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o

azufre, solos o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Anillos de cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Adicionalmente, ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen los siguientes



"Cicloalquiléter" significa un anillo no aromático de 3 a 7 miembros que comprende un átomo de oxígeno y 2 a 7 átomos de carbono. Los átomos de carbono del anillo pueden estar sustituidos, a condición de que sustituyentes adyacentes al oxígeno del anillo no incluyan halo o sustituyentes unidos al anillo mediante un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

"Cicloalqueniilo" significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El anillo de cicloalqueniilo puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Anillos de cicloalqueno preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. Ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornilenilo.

- 5 “Heterociclonilo” significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Anillos de heterociclonilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclonilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está respectivamente presente como un átomo de anillo. El heterociclonilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, en el que “sustituyente del sistema de anillo” es como se ha definido anteriormente. El nitrógeno o átomo de azufre del heterociclonilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclonilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclonilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclonilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclonilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

“Halo” significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y más preferidos son flúor y cloro.

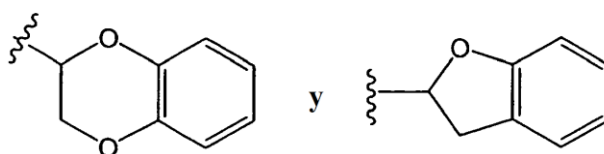
“Haloalquilo” significa un alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo están sustituidos por un grupo halo anteriormente definido.

- 25 “Heterociclilo” (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que 1-3, preferentemente 1 ó 2 de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Heterociclicos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

“Arlalquilo” significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y alquilo son como se describen previamente. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

- 40 “Arlcicloalquilo” significa un grupo derivado de un arilo y cicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Arlcicloalquilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El arlcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Ejemplos no limitantes de arlcicloalquilos adecuados incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

- 45 “Arlheterocicloalquilo” significa un grupo un grupo derivado de un arilo y heterocicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Arlheterocicloalquilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y heterocicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El arlheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Ejemplos no limitantes de arlheterocicloalquilos adecuados incluyen



- 50 El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

Similarmente, “heteroarilalquilo”, “cicloalquilalquilo” y “heterocicloalquilalquilo” significan un grupo heteroaril-, cicloalquil- o heterocicloalquil-alquil- en el que el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquénil-C(O)-, alquínil-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto parental es mediante el carbonilo. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo

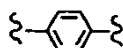
“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace al resto parental es mediante el oxígeno del éter.

“Alquiloxialquilo” significa un grupo derivado de un alcoxi y alquilo como se define en el presente documento. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

“Arlalquénilo” significa un grupo derivado de un arilo y alquénilo como se define en el presente documento. Arlalquénilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquénilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arlalquénilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²⁷. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

“Arlalquínilo” significa un grupo derivado de un arilo y alquénilo como se define en el presente documento. Arlalquínilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquínilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arlalquínilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²⁷. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

El sufijo “eno” sobre alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc., indica un resto divalente, por ejemplo, -CH₂CH₂- es etileno, y



es para-fenileno.

El término “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados, en posición o posiciones disponibles.

Sustitución sobre un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluye sustitución sobre la porción de anillo y/o sobre la porción de alquilo del grupo.

Si una variable aparece más de una vez en un grupo, por ejemplo, R⁸ en -N(R⁸)₂, o una variable aparece más de una vez en la estructura de fórmula I, por ejemplo, R¹⁵ puede aparecer en tanto R¹ como R³, las variables pueden ser iguales o diferentes.

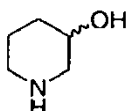
Con referencia al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otro modo, los términos “uno o más” y “al menos uno” significan que puede haber tantos restos como se permita químicamente, y la determinación del número máximo de tales restos está perfectamente dentro del conocimiento de aquellos expertos en la materia. Con respecto a las composiciones y procedimientos que comprenden el uso de “al menos un compuesto de fórmula I”, uno a tres compuestos de fórmula I pueden administrarse al mismo tiempo, preferentemente uno.

Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

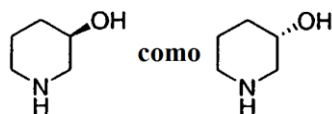
La línea ondulada



como enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquier de, los posibles isómeros, por ejemplo, que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,



significa que contiene tanto

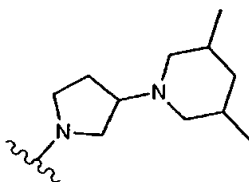


Las líneas que se meten en los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo:

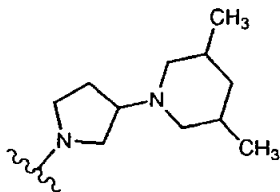


- 5 indican que la línea (enlace) indicada puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituibles.

Como es muy conocido en la técnica, un enlace dibujado de un átomo particular en el que ningún resto se representa en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante ese enlace al átomo, a menos que se establezca de otro modo. Por ejemplo:

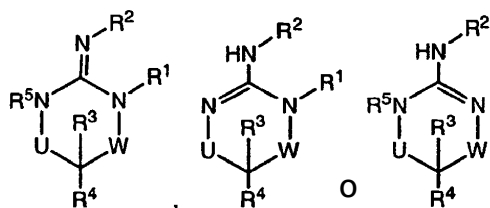


- 10 representa

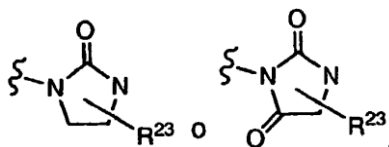


Debe también observarse que cualquier heteroátomo con valencias libres en los siguientes esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla en el presente documento se supone que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

- 15 Aquellos expertos en la materia reconocerán que ciertos compuestos de fórmula I son tautómeros, y todas aquellas formas tautómeras se contemplan en el presente documento como parte de la presente divulgación. Por ejemplo, un compuesto en el que X es $-N(R^5)-$ y R^1 y R^5 son cada uno H puede representarse por cualquiera de las siguientes estructuras:



- 20 Si R^{21} y R^{22} son, por ejemplo, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y R^{15} y R^{16} forman un anillo, el resto formado es, por ejemplo,



- 25 Profármacos y solvatos de los compuestos de la divulgación también se contemplan en el presente documento. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, indica un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procedimientos metabólicos o químicos dando un compuesto de fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) volumen 14 de A.C.S. Symposium

Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

“Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta divulgación con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluyen enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” engloba tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se indica para describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente divulgación eficaz en inhibir aspartilproteasa y/o inhibir BACE-1 y así producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de fórmula I forman sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. Referencia a un compuesto de fórmula I en el presente documento se entiende que incluye referencia a sales de los mismos, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, como se emplea en el presente documento, indica sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero no se limita a, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero no se limita a, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares (“sales internas”) y están incluidos dentro del término “sal(es)” como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas), aunque otras sales también son útiles. Sales de los compuestos de fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se tratan, por ejemplo, por S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pág. 330-331.

Sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como aquellos mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

Sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas aquellas sales de ácido y sales de base pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la divulgación y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la divulgación.

Dentro del alcance de esta divulgación se contemplan todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos, además de las sales y solvatos de los profármacos), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros y formas diaestereoméricas. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de los presentes compuestos pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. El uso de los términos “sal”, “solvato” “profármaco” y similares pretende

aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los presentes compuestos.

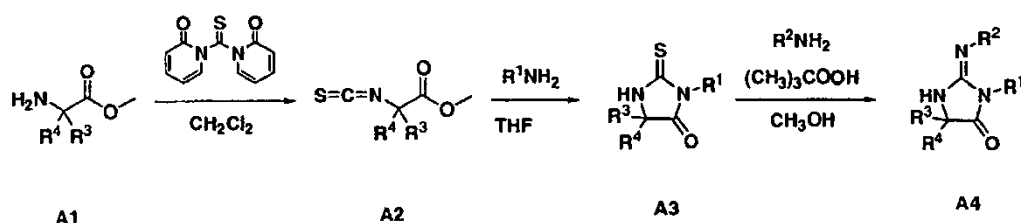
Formas polimórficas de los compuestos de fórmula I, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula I, pretenden incluirse en la presente divulgación.

- 5 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Procedimientos preparativos para preparar materiales de partida y compuestos de fórmula I se muestran más adelante como esquemas de reacción generales (Procedimiento A, Procedimiento B, etc.) seguido de procedimientos específicos, pero aquellos expertos en la materia reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos. En los esquemas y en los siguientes ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:
- 10 metilo: Me; etilo: Et; propilo: Pr; butilo: Bu; bencilo: Bn; butiloxicarbonilo terciario: Boc o BOC
cromatografía líquida de alta presión: HPLC
espectroscopía de masas-cromatografía de líquidos: EM-CL
temperatura ambiente: TA o ta
día: d; hora: h; minuto: min
- 15 tiempo de retención: R_t
microondas: μW
saturado: sat.; anhidro: anh.
1-hidroxibenzotriazol: HOBt
clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI
- 20 acetato de etilo: EtOAc
Benciloxicarbonilo: CBZ
[1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato)]: Selectfluor
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno: DBU
- 25 tetrahidrofurano: THF; N,N-dimetilformamida: DMF; metanol: MeOH; éter dietílico: Et₂O; ácido acético: AcOH; acetonitrilo: MeCN; ácido trifluoroacético: TFA; diclorometano: DCM; dimetoxietano: DME; difenilfosfinoferroceno (dppf);
n-butililitio: n-BuLi; diisopropilamida de litio: LDA
1-hidrox-7-azabenzotriazol: HOAt
4-N,N-dimetilaminopiridina: DMAP; diisopropiletilamina: DIEA; N-metilmorfolina: NMM
- 30 resina de ácido toluenosulfónico microporoso (resina de MP-TsOH)
tris-(2-aminoetil)aminometilpoliestireno (PS-trisamina)
metilisocianato-poliestireno (PS-NCO)
Saturado (sat.); anhidro (anh.); temperatura ambiente (ta); hora (h);
- 35 Minutos (Min), tiempo de retención (R_t); peso molecular (MW); mililitro (ml); gramo (g), miligramo (mg); equivalente (eq); día (d); microondas (μW); microlitro (μl);
- Todos los datos de RMN se recogieron en espectrómetros de RMN a 400 MHz, a menos que se indique lo contrario. La espectroscopía de masas por electropulverización-CL con una columna C-18 y 5 % al 95 % de MeCN en agua como fase móvil se usó para determinar la masa molecular y el tiempo de retención. Las tablas contienen los compuestos con tiempo de retención/MW observado y/o datos de RMN.
- 40 Para coherencia interna en los esquemas de reacción mostrados en los Procedimientos A a AA, el producto de cada procedimiento se muestra como estructura A4, B4, C3, etc., en los que ciertas variables son como se definen para ese

procedimiento, pero será evidente que, por ejemplo, A4 tiene la misma estructura que C3. Es decir, pueden usarse procedimientos diferentes para preparar compuestos similares.

Los compuestos de la presente divulgación pueden producirse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia y como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en las preparaciones y ejemplos descritos más adelante. De los compuestos desvelados en los siguientes ejemplos sintéticos, los números de compuesto 189-200, 460 y 461 son de la presente invención. Los restantes compuestos son compuestos de referencia. La Tabla I contiene los compuestos con valores de m/e observados de datos de espectroscopía de masas y/o RMN. Estos compuestos pueden obtenerse con procedimientos sintéticos similares a aquellos enumerados en la última columna usando reactivos apropiados.

Procedimiento A



Procedimiento A, Etapa 1:

A una solución de **A1** ($R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 mmoles, 1 eq) en 30 ml de CH_2Cl_2 anh. se añadió tiocarbonildipiridona (1,2 eq). Después de agitar durante la noche la solución se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1 N, H_2O (2x) y una solución acuosa saturada de NaCl (2x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **A2** ($R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Procedimiento A, Etapa 2:

Una solución de 3,5-difluorobencilamina (0,15 mmoles, 1,5 eq) en THF (0,15 ml) se añadió a una solución de **A2** ($R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (0,1 mmoles, 1 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La solución de reacción se añadió a resina de MP-TsOH (2-3 eq) y se diluyó con CH_3CN . La suspensión se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **A3** ($R^1 = 3,5$ -difluorobencilo, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

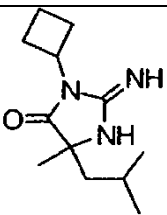
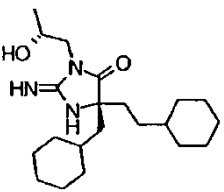
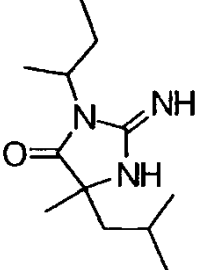
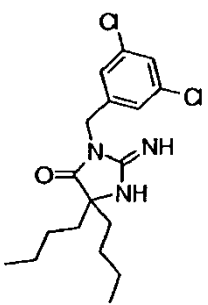
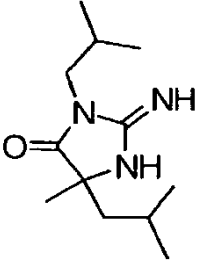
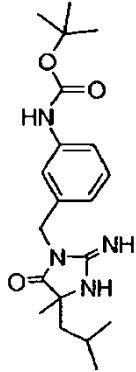
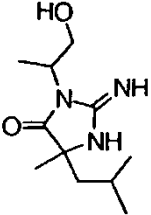
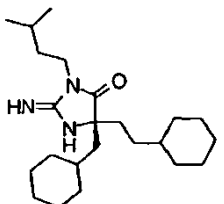
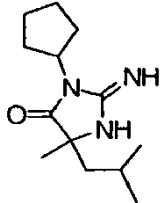
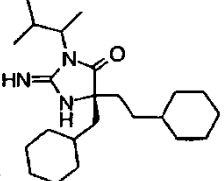
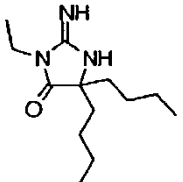
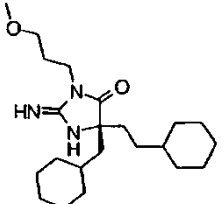
Procedimiento A, Etapa 3:

A una solución de **A3** ($R^1 = 3,5$ -difluorobencilo, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 mg) en CH_3OH (1 ml) se añadió NH_4OH (0,44 ml) e hidroperóxido de *t*-butilo (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. La solución se concentró, el residuo resultante se disolvió en CH_3OH (1,2 ml) y se trató con resina de ácido sulfónico. La suspensión se agitó durante la noche y la resina se lavó con CH_3OH (4 x 10 min) antes de tratarse con NH_3 2 N en CH_3OH durante 1 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró dando el material en bruto que se purificó por HPLC preparativa/EM-CL eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ proporcionando **A4** ($R^1 = 3,5$ -difluorobencilo, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). RMN (CD_3OD): δ 6,9, m, 3H; δ 4,8-4,9, m; δ 1,75, d, 2H; δ 1,5, m, 1H; δ 1,42, s, 3H; δ 0,85, d, 3H; δ 0,65, d, 3H. ES_{EM-CL} (m/e) 296,1.

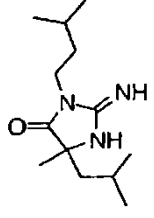
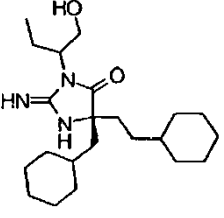
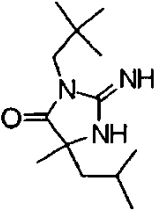
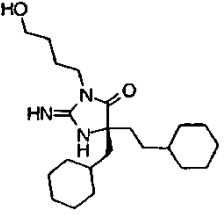
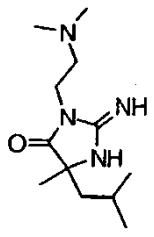
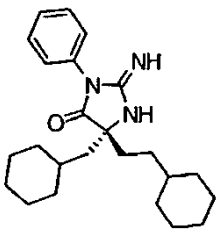
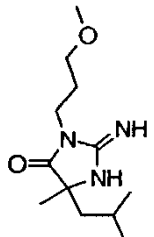
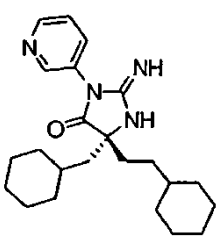
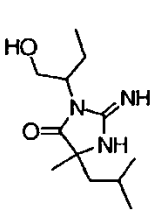
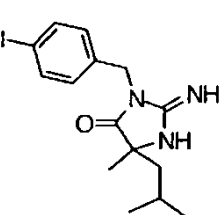
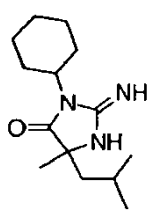
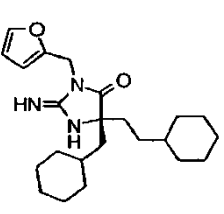
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1		223	224	94		363	364

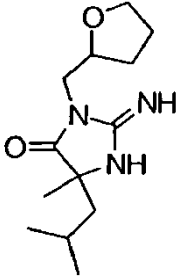
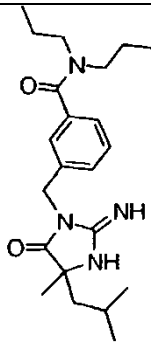
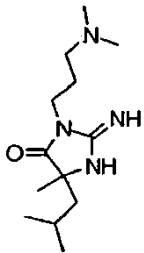
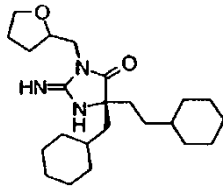
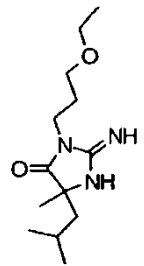
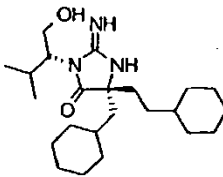
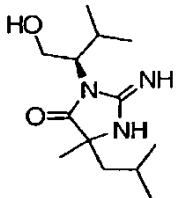
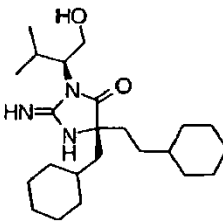
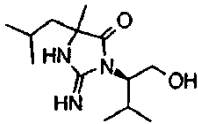
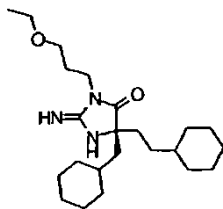
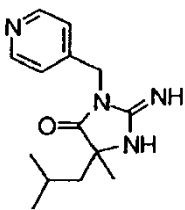
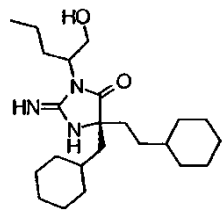
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
2		223	224	95		363	364
3		225	226	96		369	370
4		225	226	97		374	375
5		227	228	98		375	376
6		237	238	99		375	376
7		239	240	100		377	378

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
8		239	240	101		377	378
9		239	240	102		377	378
10		240	241	103		381	382
11		241	242	104		382	383
12		241	242	105		385	386
13		251	252	106		385	386

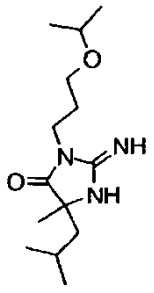
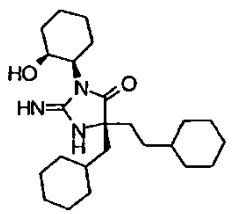
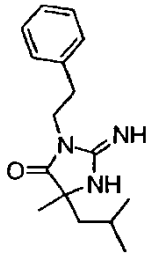
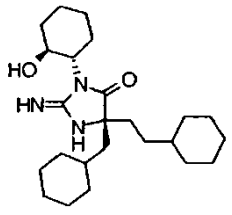
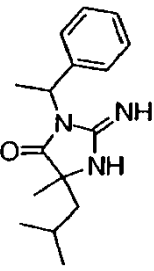
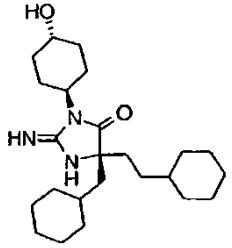
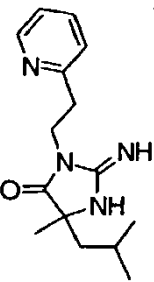
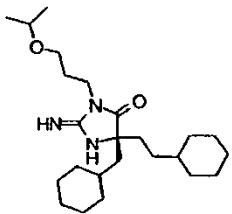
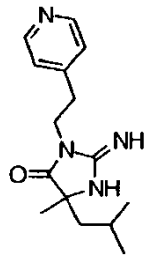
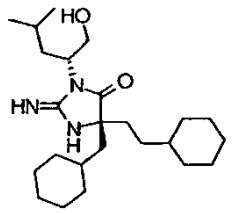
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
14		253	254	107		386	387
15		254	255	108		389	390
16		255	256	109		391	392
17		255	256	110		391	392
18		255	256	111		391	392
19		260	261	112		391	392

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
20		260	261	113		393	394
21		265	266	114		393	394
22		265	266	115		400	401
23		265	266	116		401	402
24		267	268	117		401	402
25		268	269	118		401	402
26		268	269	119		401	402

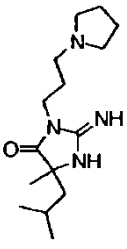
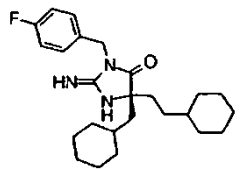
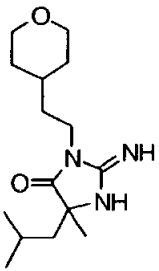
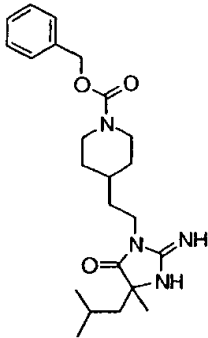
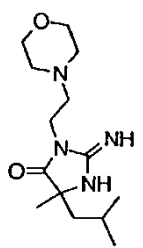
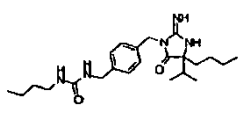
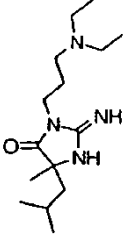
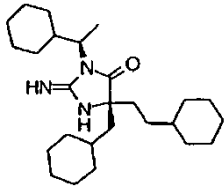
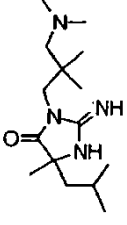
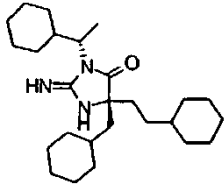
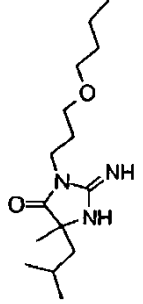
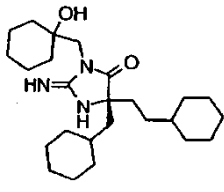
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
27		269	270	120		403	404
28		273	274	121		403	404
29		273	274	122		403	404
30		274	275	123		405	406
31		274	275	124		405	406

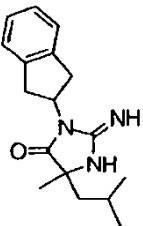
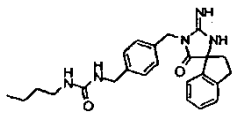
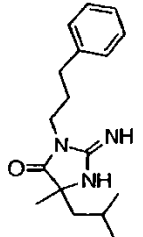
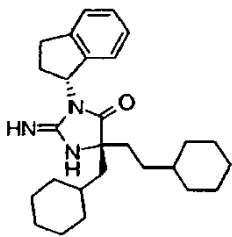
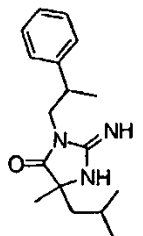
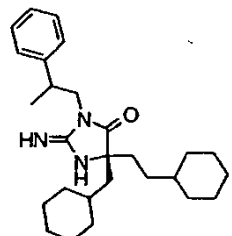
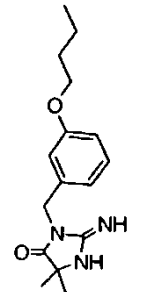
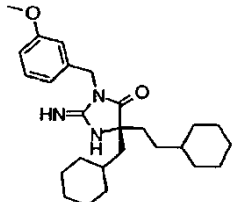
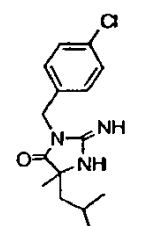
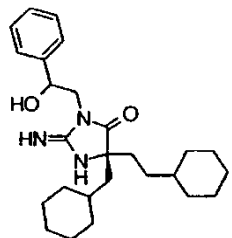
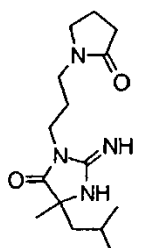
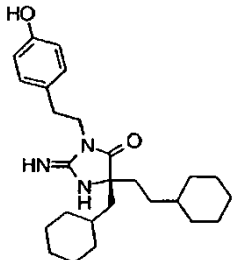
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
32		274	275	125		409	410
33		277	278	126		409	410
34		279	280	127		409	410
35		280	281	128		409	410
36		280	281	129		411	412
37		280	281	130		413	414

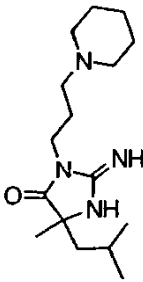
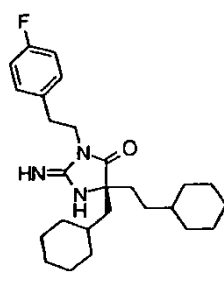
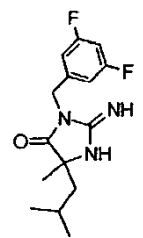
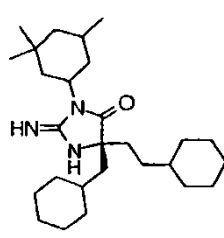
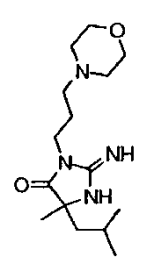
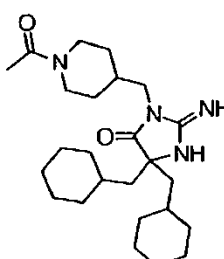
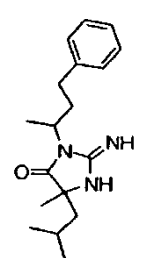
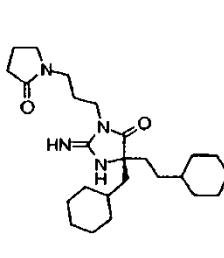
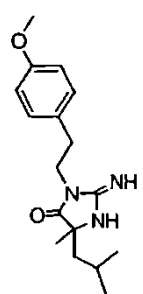
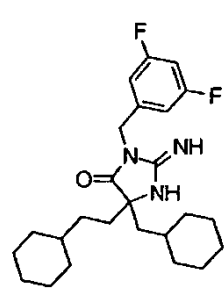
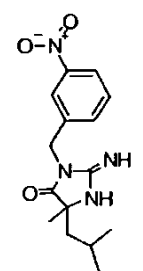
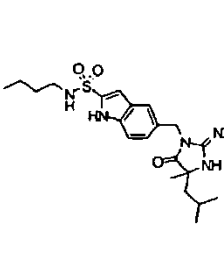
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
38		280	281	131		413	414
39		281	282	132		414	415
40		282	283	133		415	416
41		282	283	134		415	416
42		282	283	135		415	416
43		283	284	136		417	418

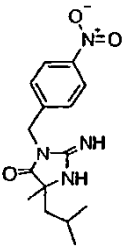
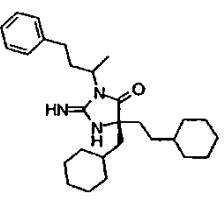
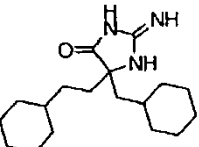
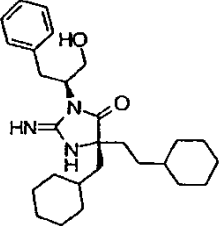
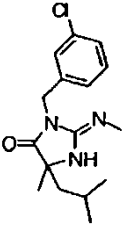
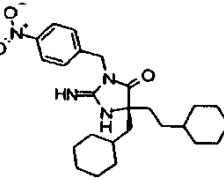
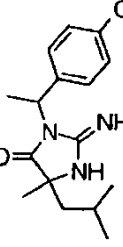
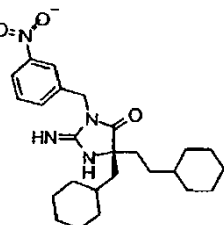
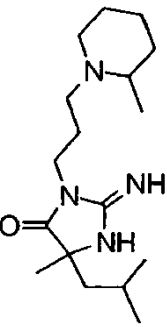
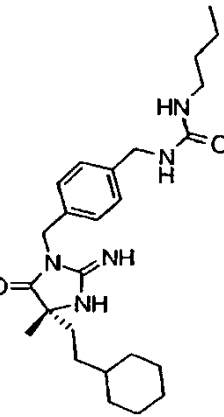
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
44		285	286	137		419	420
45		287	288	138		421	422
46		287	288	139		423	424
47		289	290	140		425	426
48		293	294	141		425	426
49		294	295	142		425	426

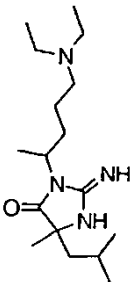
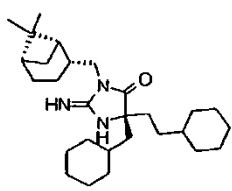
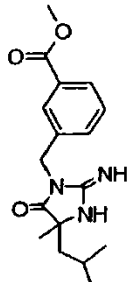
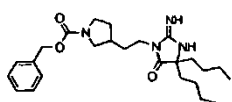
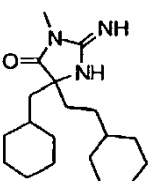
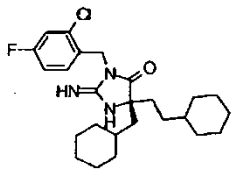
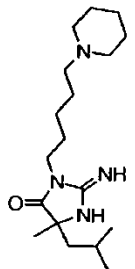
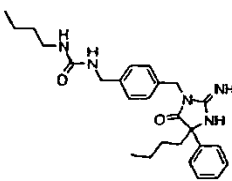
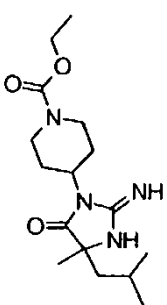
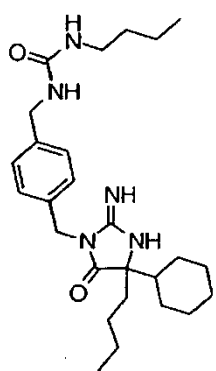
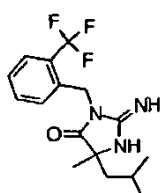
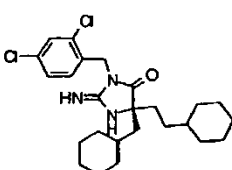
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
50		294	295	143		427	428
51		295	296	144		429	430
52		296	297	145		430	431
53		301		146		430	431
54		303	304	147		431	432
55		304	305	148		433	434

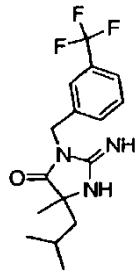
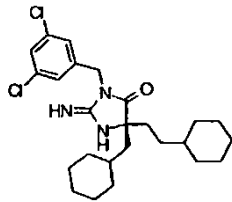
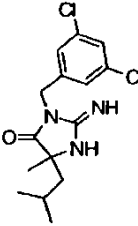
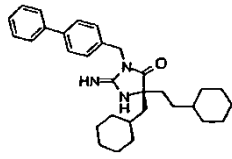
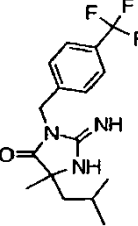
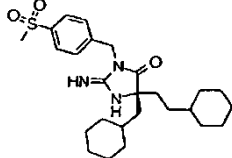
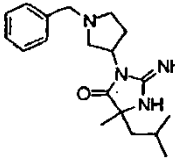
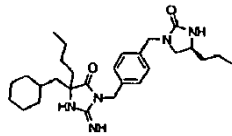
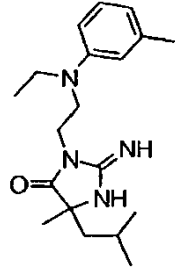
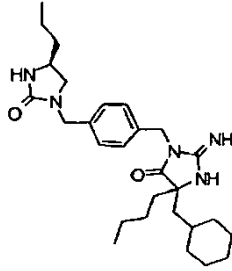
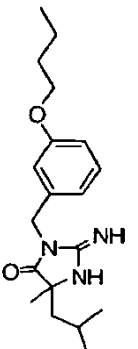
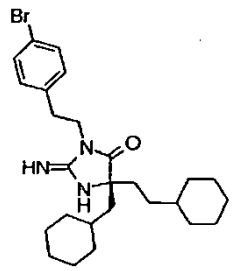
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
56		304	305	149		437	438
57		305	306	150		439	440
58		307	308	151		440	441
59		307	308	152		440	441
60		308	309	153		441	442

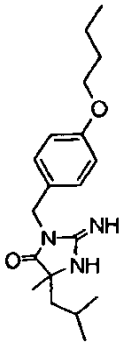
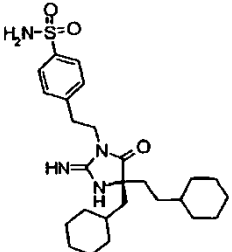
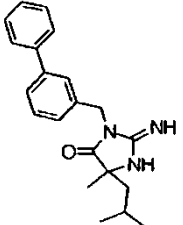
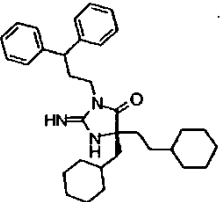
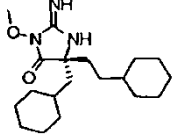
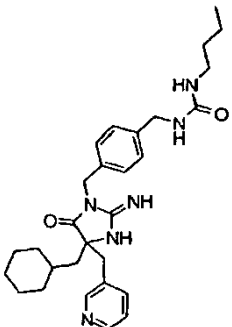
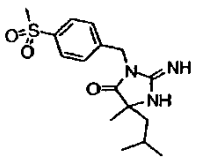
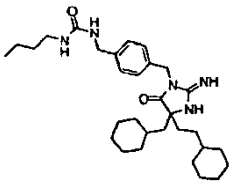
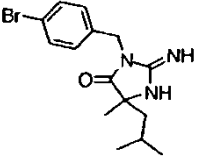
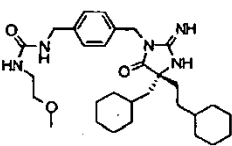
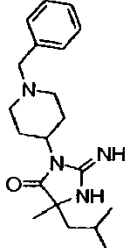
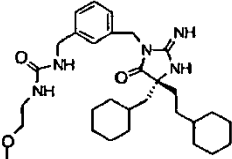
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
61		310	311	154		441	442
62		317	318	155		442	443
63		319	320	156		447	448
64		322	323	157		449	450
65		324	325	158		455	456
66		327	328	159		463	464

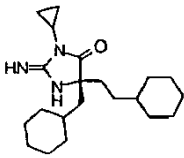
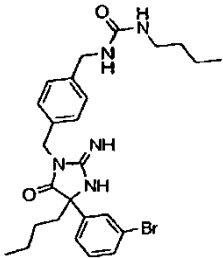
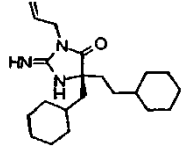
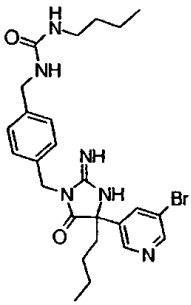
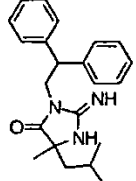
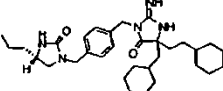
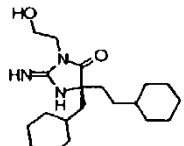
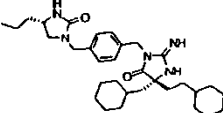
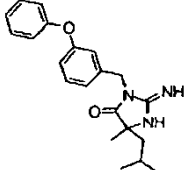
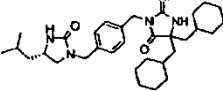
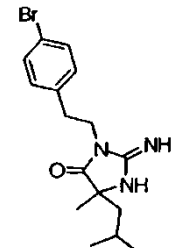
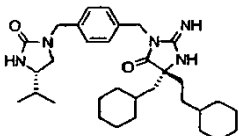
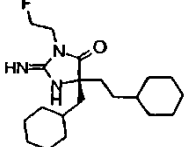
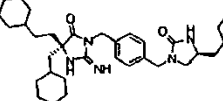
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
67		327	328	160		463	464
68		327	328	161		471	472
69		327	328	162		473	474
70		328	329	163		481	482
71		330	331	164		481	482
72		331	332	165		487	488

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
73		331	332	166		488	489
74		335	336	167		499	500
75		335	336	168		504	505
76		337	338	169		523	524
77		337	338	170		525	526
78		342	343	171		525	526

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
79		345	346	172		527	528
80		345	346	173		528	529
81		349	350	174		535	536
82		349	350	175		535	536
83		351	352	176		535	536
84		351	352	177		535	536
85		351	352	178		550	551

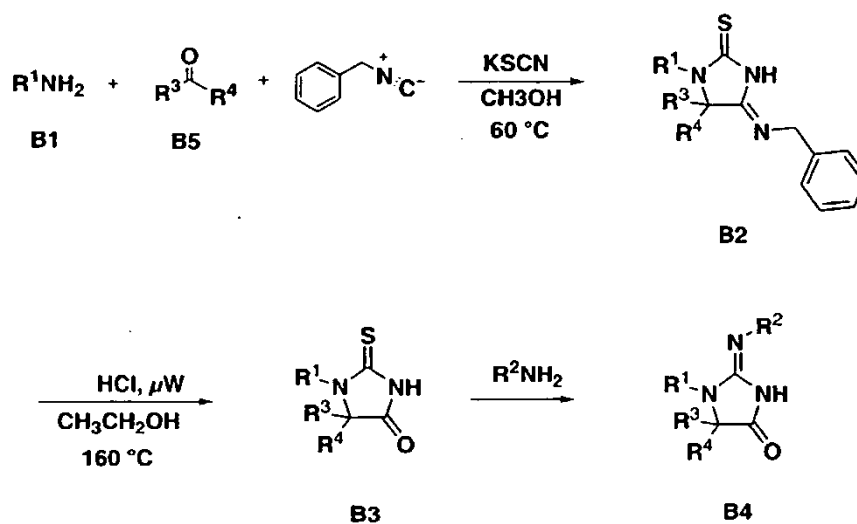
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
86		359	360	179		554	555
87		361	362	180		556	557
88		361	362	181		569	570
89		361	362	182		581	582
90		363	364	183		374	NA

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
91		363	364	184		388	NA
92		363	364	185		337	RMN
93		363	364	186		351	RMN

Procedimiento B



Se usó un procedimiento bibliográfico modificado (Ugi, I. Angew. Chem. 1962, 74 9-22).

Procedimiento B, Etapa 1:

- 5 A una solución de **B1** (sal de HCl, $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$) (1,1 g, 5,73 mmoles) en CH_3OH anhidro (15 ml) se añadió tiocianato de potasio (0,56 g, 5,73 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La suspensión se filtró y el filtrado se añadió a **B5** ($R^3 = \text{Me}$, $R^4 = i\text{Bu}$) (0,72 ml, 5,73 mmoles) e isocianuro de bencilo (0,77 ml, 6,3 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche antes de concentrar la solución y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexano dando 0,28 g de **B2** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$).

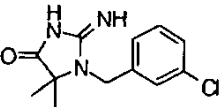
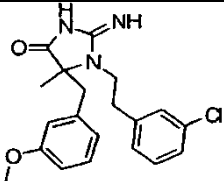
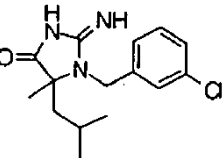
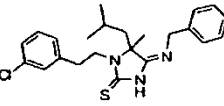
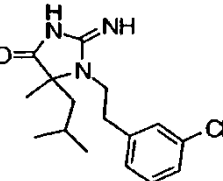
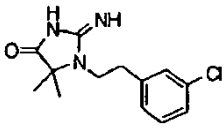
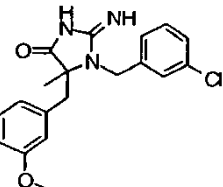
Procedimiento B, Etapa 2:

- 10 Una solución de 40 % de HCl concentrado en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se añadió a **B2** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$) y la solución se calentó en un microondas a 160°C durante 30 min. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (con 0,1 % de ácido fórmico) proporcionando **B3** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$).

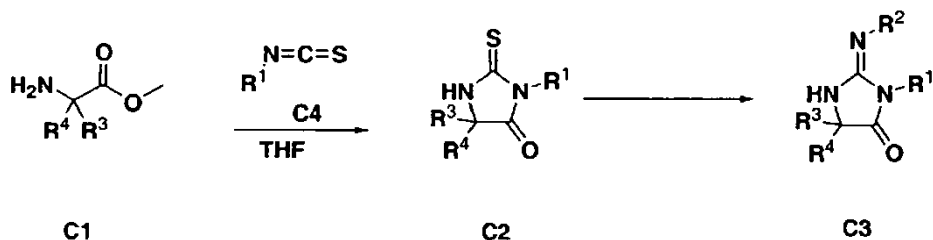
Procedimiento B, Etapa 3:

- 15 El compuesto **B4** ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$) se preparó a partir de **B3** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $R^1 = 3\text{-clorofenetilo}$) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento A, Etapa 3. RMN (CD_3OD): δ 8,1, a, 1H; δ 7,35, s, 1H; δ 7,25, m, 3H; δ 3,6, m, 1H; δ 3,4, m, 1H; δ 3,0, m, 1H; δ 2,8, m, 1H; δ 1,75, m, 1H; δ 1,6, m, 1H; δ 1,35, m, 1H; δ 1,2 s, 3H; δ 0,8, m, 6H. ES_EM-CL (m/e): 308,1

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
545		251	252	549		371	372
546		293	294	550		413	
547		307	308	551		265	
548		357	358				

Procedimiento C



Procedimiento C, Etapa 1:

5 Una solución de **C1** ($R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (50 mg, 0,25 mmoles) y **C4** ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) (38 μl , 0,26 mmoles) se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió resina de trisamina (2 eq) y resina de poliestireno-isocianato (2 eq) y la mezcla se agitó. Después de 3 h, la suspensión se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 (3x) y CH_3OH (3x). El filtrado se concentró proporcionando **C2** ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (60 mg, 68 %).

Procedimiento C, Etapa 2:

10 El compuesto **C3** ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **C2** ($R^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento A, Etapa 3. RMN (CDCl_3): δ 7,4, m, 2H; δ 7,2, m, 2H; δ 5,0, s, 2H; δ 1,7, m, 4H; δ 1,1, m, 8H; δ 0,7, m, 6H. ES_EM-CL (m/e): 336,1.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

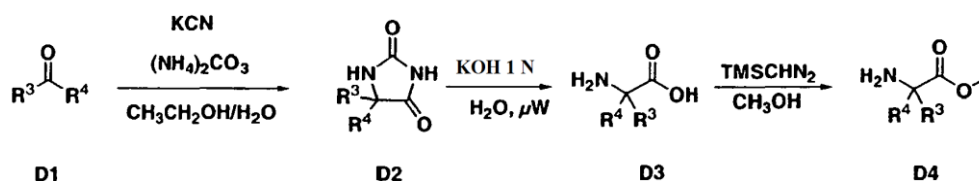
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
641		209	210	655		329	330
642		211	212	656		329	330
643		215	216	657		335	336
644		225	226	658		335	336

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
645		239	240	659		335	336
646		245	246	660		335	336
647		246	247	661		335	336
648		251	252	662		352	353
649		267	268	663		352	353
650		309	310	664		377	378

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
651		317	318	665		385	386
652		319	320	666		391	392
653		323	324	667		420	421
654		324	325	668		420	421

Procedimiento D**5 Procedimiento D, Etapa 1:**

Una mezcla de **D1** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (20 g), cianuro de potasio (40 g) y carbonato de amonio (15 g) en etanol (100 ml) y H_2O (200 ml) se calentó en un matraz cerrado a 130 °C durante la noche dando 25 g de **D2** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) después de la filtración, seguido de lavado con agua.

Procedimiento D, Etapa 2:

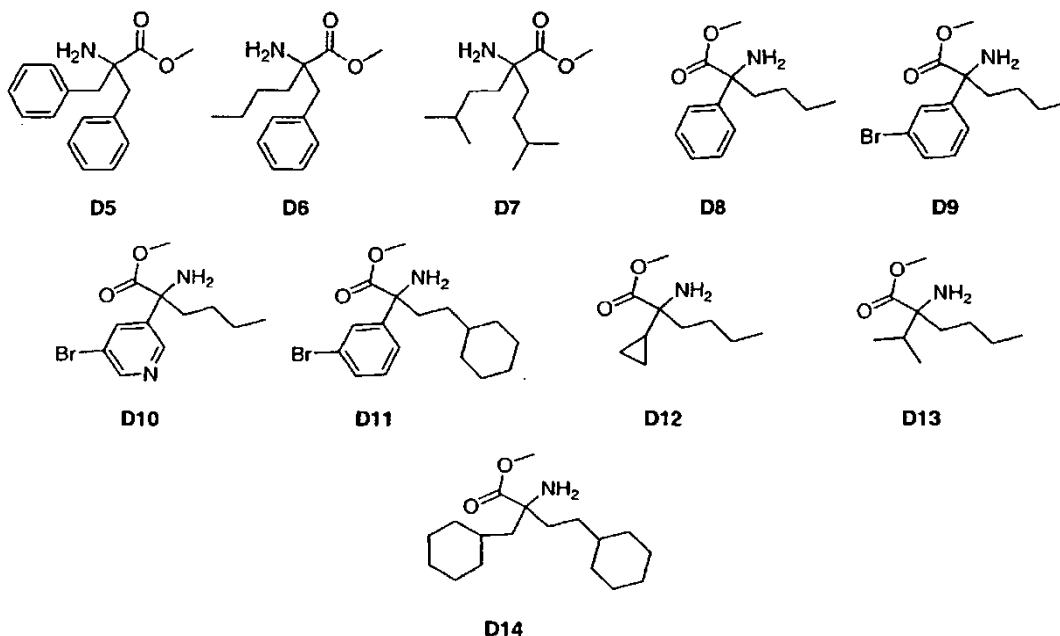
- 10 Una solución de KOH 2 N (3 eq) se añadió a **D2** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 eq) y se irradió mediante microondas a 185 °C durante 3 h, seguido de la adición de HCl concentrado a la solución hasta que se obtuvo un pH = 2-3. El sólido se filtró y se lavó con agua proporcionando **D3** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Procedimiento D, Etapa 3:

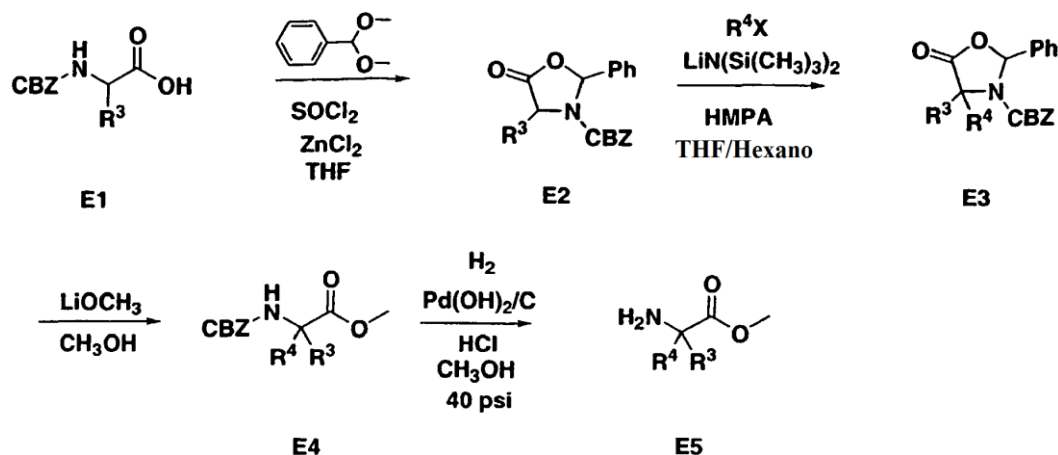
- 15 Una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (2 N) (2 eq) se añadió gota a gota a una solución de **D3** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 eq) en CH_3OH anhidro (30 ml). Después de 1 h se añadieron 2 eq adicionales de trimetilsilildiazometano

en hexano (2 N) y la reacción se agitó durante 20 minutos antes de concentrarse. El residuo se disolvió en una solución de HCl 0,2 N (25 ml) y se lavó con éter (3x). Se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 a la fase acuosa hasta que el pH de la solución fue básico. La solución se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron proporcionando **D4** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

5 Los siguientes aminoésteres se prepararon usando un procedimiento similar.



Procedimiento E



Procedimiento E, Etapa 1:

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,47, 6,38 mmoles) a una solución de **E1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (2 g, 6,38 mmoles) y dimetilacetal de benzaldehído (0,96 ml, 6,38 mmoles) en THF anhidro a 0 °C bajo N_2 . Después de 5 min se añadió ZnCl_2 (0,87 g, 6,38 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 3 h se añadieron una cantidad adicional de ZnCl_2 (0,18 g, 1,28 mmoles) y cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,28 mmoles) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión con agitación de hielo/ H_2O . La mezcla se agitó ocasionalmente hasta que el hielo se fundió. La solución acuosa se extrajo con éter (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3x), una solución acuosa sat. de NaHCO_3 (1x) y H_2O (2x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexano dando el compuesto **E2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Procedimiento E, Etapa 2:

Una solución de hexametildisilazida de litio en hexano (1,0 M, 1,65 ml, 1,64 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de **E2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (600 mg, 1,49 mmoles) y HMPA (0,85 ml) en THF (6,5 ml) enfriada a -78 °C bajo N_2 .

Después de 15 min se añadió gota a gota yoduro de isobutilo (0,52 ml, 4,48 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se calentó hasta -65 °C, se agitó durante 2 h y se calentó hasta ta durante la noche. La solución de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO₃ sat. (ac)/éter/hielo. La fase acuosa se extrajo con éter (3x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2x). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexano dando el compuesto **E3** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

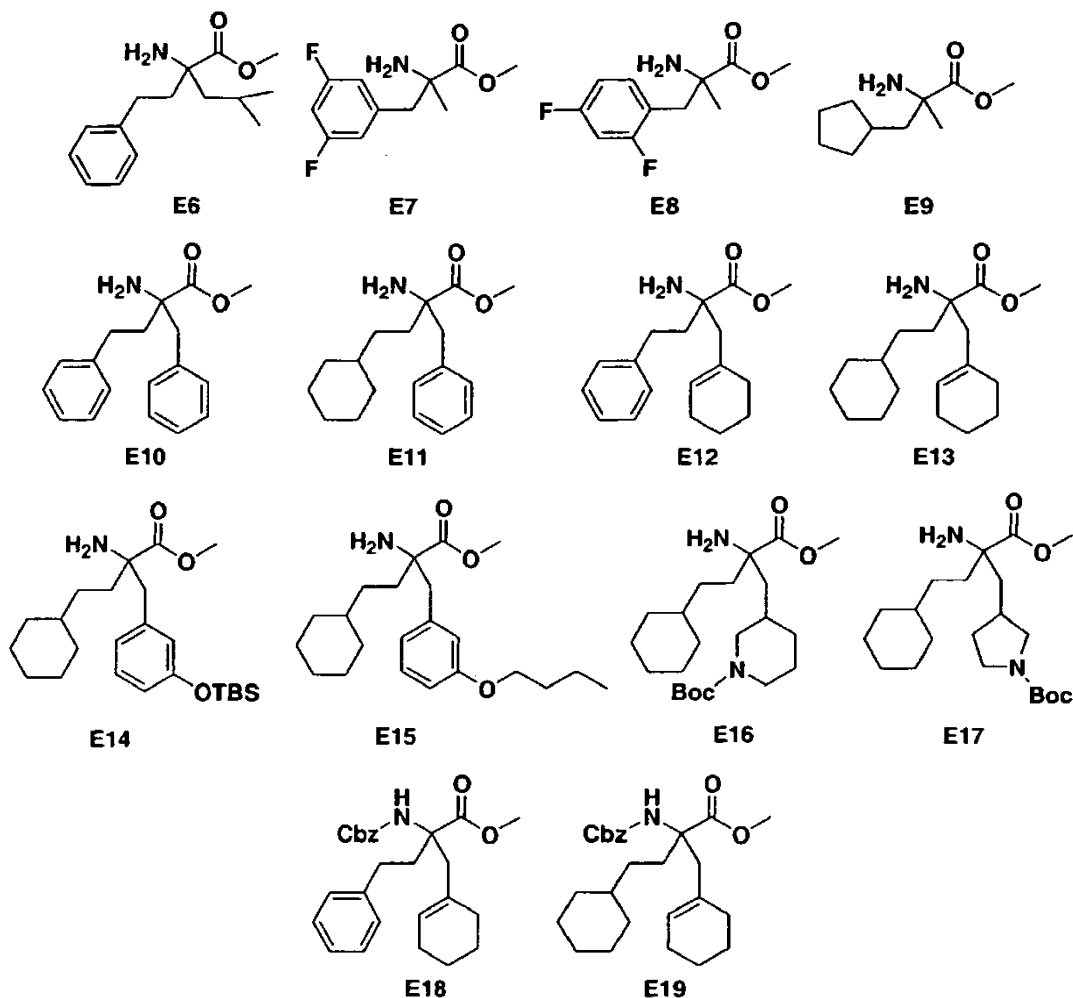
Procedimiento E, Etapa 3:

Una solución de metóxido de litio (1 N en CH₃OH) (0,36 ml, 0,36 mmoles) se añadió al compuesto **E3** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 50 min. Se añadieron 0,55 eq adicionales de metóxido de litio. Después de 2,5 h se añadió una solución acuosa sat. de NaHSO₃ (0,75 ml) y acetato de etilo (3 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró. El sólido blanco resultante se lavó con una solución acuosa sat. de NaHSO₃ (1 x) y acetato de etilo (1 x). La fase acuosa del filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa sat. de NaHSO₃ (8x). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando **E4** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (109 mg, 87 %).

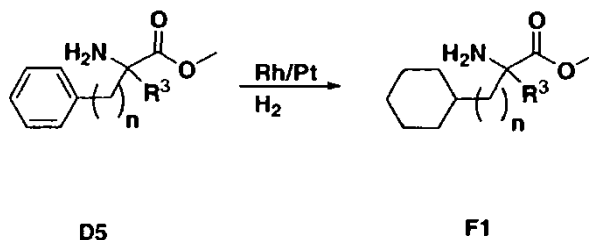
Procedimiento E, Etapa 4:

A una solución de **E4** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (109 mg, 0,28 mmoles) en CH₃OH (4 ml) se añadió HCl 1 N (0,28 ml, 0,28 mmoles) y 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono (22 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 40 psi. Después de 2,5 h, la reacción se filtró y el catalizador se lavó con CH₃OH (3x). El filtrado se concentró proporcionando **E5** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (78 mg, 96 %).

Los siguientes aminoésteres se prepararon usando un procedimiento similar.

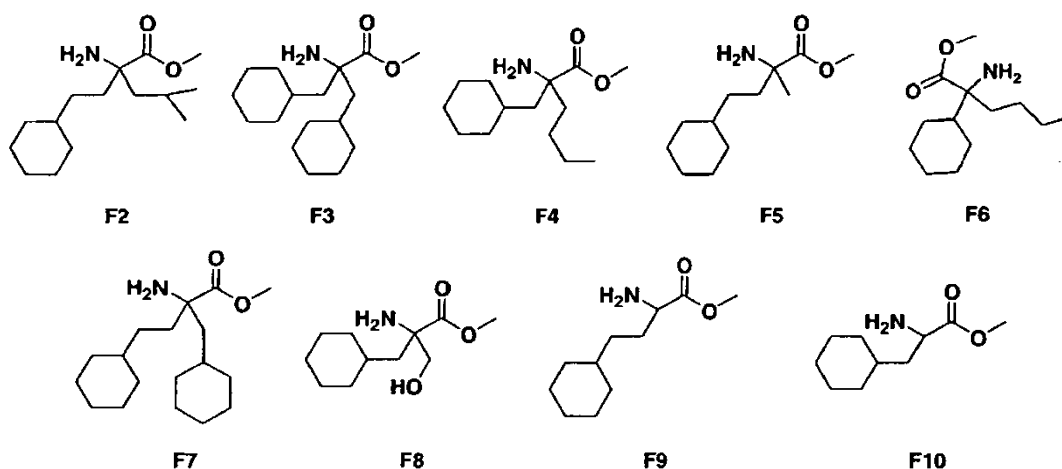


Procedimiento F

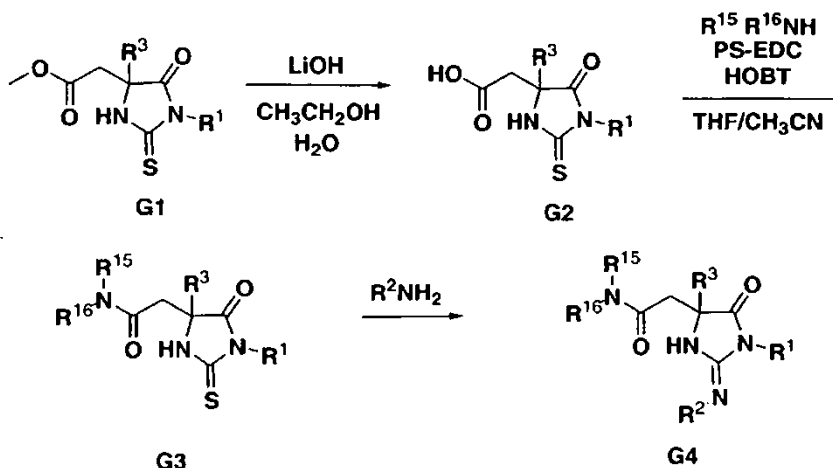


Una solución de 500 ml de metanol de 20 g de **D5** (R^3 = bencilo, n = 1) con 1,5 eq de HCl se hidrogenó con 1 g de Rh/C (5 % peso/peso) y 2 g de Pt/C (5 % peso/peso) a 60 psi durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con metanol en exceso. La solución combinada se evaporó dando 20 g de **F1** (R^3 = ciclohexilmetilo, n = 1) como sal de HCl.

Los siguientes aminoésteres fueron ejemplos preparados usando un procedimiento similar.



Procedimiento G



Procedimiento G, Etapa 1:

A una solución de **G1** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y R^3 = CH_3) (400 mg, 1,23 mmoles, generada siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento C, Etapa 1) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2,45 mmoles) en H_2O (0,5 ml). Después de 2,5 h se añadió otra porción de hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2,45 mmoles). Después de 5,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con éter (2x). Se añadió una solución al 30 % de HCl a la fase acuosa hasta que su pH = 1 a 2. La solución se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo (3x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando **G2** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y R^3 = CH_3) (357 mg, 93 %).

Procedimiento G, Etapa 2:

Una solución de bencilamina (1,2 eq) se añadió a **G2** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) (1 eq), HOBT (1,5 eq) y resina de poliestireno-EDC (94 mg, 1,53 mmoles/g, 3 eq) en 1:1 de THF:CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Se añadió resina de trisamina (85 mg, 3,38 mmoles/g, 6 eq) y resina de isocianato (100 mg, 1,47 mmoles/g, 3 eq). Después de 6 h, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **G3** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $R^{16} = \text{H}$).

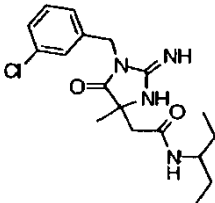
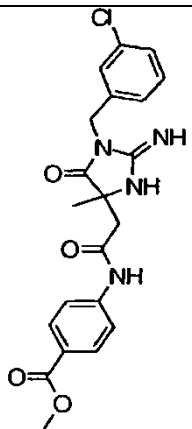
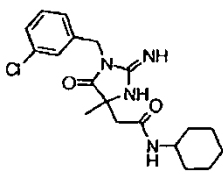
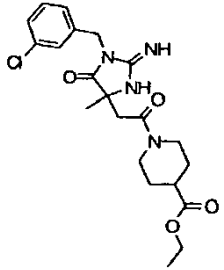
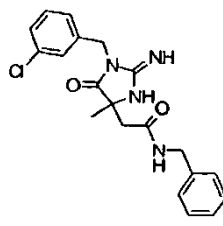
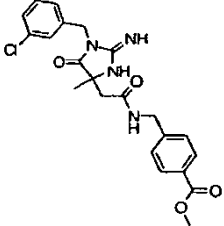
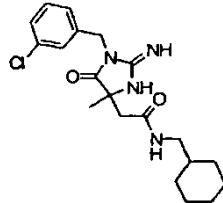
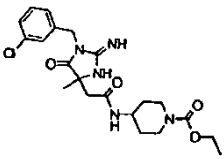
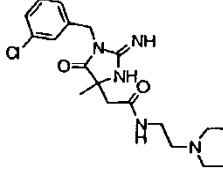
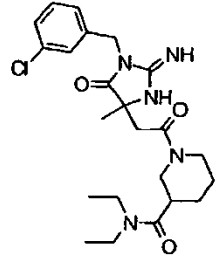
Procedimiento G, Etapa 3:

El compuesto **G4** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $R^{16} = \text{H}$) se preparó a partir de **G3** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{15} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $R^{16} = \text{H}$) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento A, Etapa 3.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
669		322	323	682		412	413
670		334	335	683		414	415
671		336	337	684		414	415
672		348	349	685		414	415
673		364	365	686		421	422

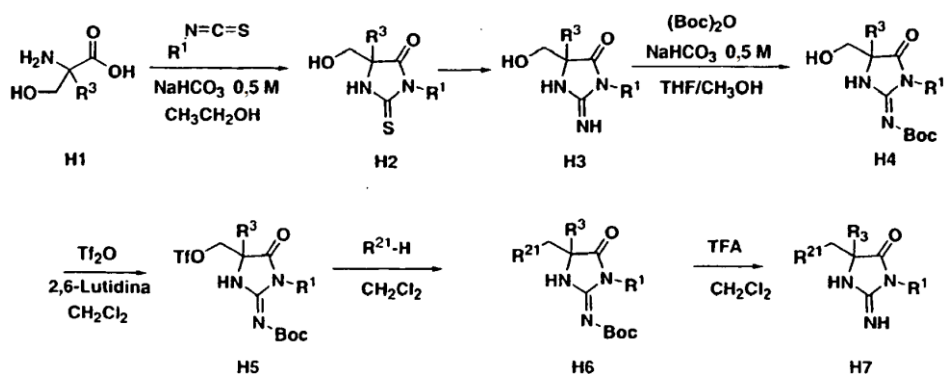
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
674		364	365	687		428	429
675		376	377	688		434	435
676		384	385	689		442	443
677		390	391	690		449	450
678		393	394	691		461	462

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
679		398	399	692		511	512
680		398	399	693		511	512
681		406	407				

Procedimiento H



5 Procedimiento H, Etapa 1:

A una solución de **H1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$) (5 g, 39 mmoles) en una mezcla 1:1 de NaHCO_3 0,5 M: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se añadió $\text{R}^1\text{-NCS}$ ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$) (11,5 ml, 78 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2x) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el disolvente se eliminó dando un pequeño volumen de solución. Se añadió hexano y la suspensión resultante se filtró dando 6,8 g de un sólido **H2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (61 %).

Procedimiento H, Etapa 2:

El compuesto **H3** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) se sintetizó a partir de **H2** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento A, Etapa 3.

Procedimiento H, Etapa 3:

- 5 A una solución de **H3** en bruto ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) (14 mmoles) en una mezcla 1:3 de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{THF}$ se añadió NaHCO_3 0,5 M en H_2O (28 ml, 14 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,69 g, 16,9 mmoles). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y luego se guardó a -10°C durante la noche. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (4x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexano proporcionando 1,5 g de **H4** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$).

Procedimiento H, Etapa 4:

- 15 Una solución de anhídrido trifílico (128 μl , 0,76 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de **H4** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) (200 mg, 0,55 mmoles) y 2,6-lutidina (176 μl , 2,18 mmoles) a -30°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (10 ml) a -20°C y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó hasta que alcanzó 0°C . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando 310 mg de **H5** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$).

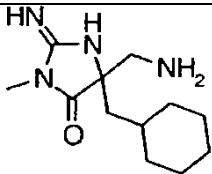
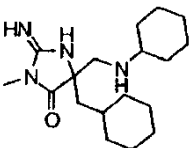
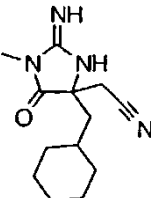
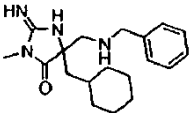
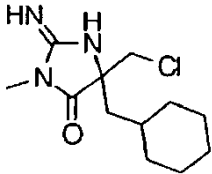
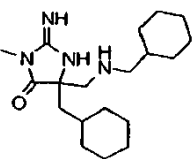
Procedimiento H, Etapa 5:

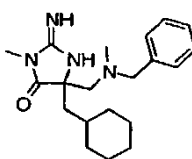
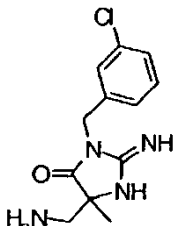
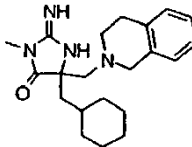
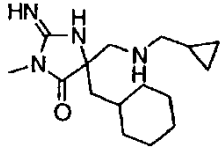
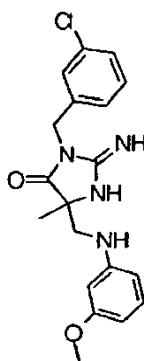
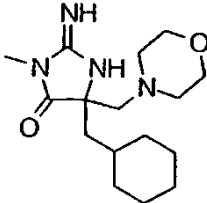
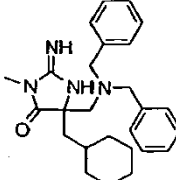
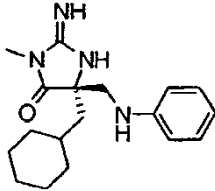
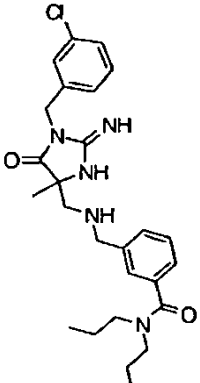
- 20 Una solución de **H5** en bruto ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) (0,11 mmoles) y amoníaco 7 N en metanol ($R^{21}\text{-H} = \text{NH}_2\text{-H}$) (10 eq) se agitó durante la noche a ta. La solución de reacción se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ con 0,1 % de ácido fórmico dando **H6** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{21} = \text{NH}_2$).

Procedimiento H, Etapa 6:

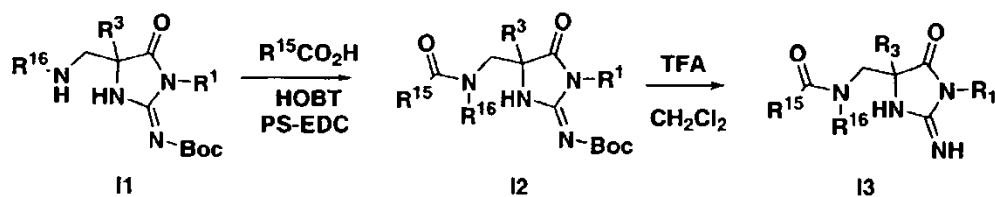
- 25 Una solución de ácido trifluoroacético al 50 % en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió a **H6** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{21} = \text{NH}_2$). Después de 40 min el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa/EM-CL eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ proporcionando **H7** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{21} = \text{NH}_2$). RMN (CDCl_3), δ 7,45, m, 3H; δ 7,35, m, 1H; δ 4,9, m, 2H; δ 3,5, m, 2H; δ 1,65, s, 3H. ES_EM-CL (m/e) 267,07.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
694		238	239	702		320	321
695		248	249	703		328	329
696		257	258	704		334	335

(continuación)							
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
697		264	265	705		342	343
698		266	267	706		354	355
699		292	293	707		372	373
700		308	309	708		418	419
701		314	315	709		483	484

Procedimiento I



Procedimiento I, Etapa 1:

5 Se añadió resina de dietilaminometilpoliestireno (5 eq) a una solución de la sal de formiato de **I1** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$) en CH_2Cl_2 y la suspensión se agitó. Después de 15 min, la mezcla se filtró y la resina se lavó con CH_2Cl_2 (4x). El filtrado se concentró proporcionando la base libre **I1** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$).

10 Una solución de R^{15}COOH ($\text{R}^{15}=\text{fenetilo}$) (1,3 eq) se añadió a una mezcla de resina de EDC (41 mg, 1,53 mmoles/g, 3eq), HOBT (1,5 eq) y la base libre de **I1** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$) (0,021 mmoles) en 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$. La suspensión se agitó durante la noche. Se añadió resina de poliestireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de poliestireno-trisamina (40 mg, 6 eq) y una mezcla 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 6 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **I2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{16}=\text{H}$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Procedimiento I, Etapa 2:

15 Se preparó **I3** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{16}=\text{H}$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) a partir de **I2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^{16}=\text{H}$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) usando un procedimiento similar al Procedimiento H Etapa 6.

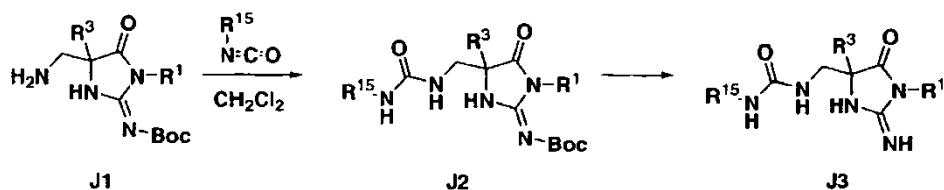
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
710		280	281	718		398	399
711		308	309	719		406	407
712		308	309	720		410	11

(continuación)

Nº	Estructura	M W	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
713		334	335	721		410	11
714		342	343	722		414	15
715		362	363	723		420	21
716		372	373	724		428	29
717		376	377	725		511	12

Procedimiento J



5 Procedimiento J, Etapa 1:

Se añadió resina de dietilaminometilpoliestireno (5 eq) a una solución de **J1** (sal de TFA, $\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) y $\text{R}^3 =$

CH₃) en CH₂Cl₂ y la suspensión se agitó. Después de 15 min, la mezcla se filtró y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (4x). El filtrado se concentró proporcionando la base libre. Una solución de **R¹⁵NCO** (R¹⁵ = butilo) (2 eq) en CH₂Cl₂ se añadió a la base libre de **J1** (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄) y R³ = CH₃) (0,021 mmoles) en 1:1 de CH₃CN:THF. La suspensión se agitó durante la noche. Se añadió resina de poliestireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de poliestireno-trisamina (40 mg, 6 eq) y una mezcla 1:1 de CH₃CN:THF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 6 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **J2** (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃ y R¹⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₃).

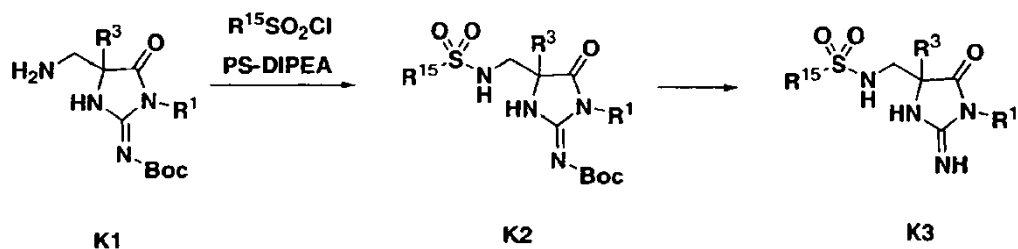
Procedimiento J, Etapa 2:

El compuesto **J3** (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃ y R¹⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₃) se preparó a partir de **J2** (R¹ = CH₂(3-ClC₆H₄), R³ = CH₃ y R¹⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₃) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento H, Etapa 2.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
726		323	324	731		377	378
727		337	338	732		413	414
728			352	733		417	418
729			358	734		421	422
730		365	366	735		425	426

Procedimiento K



Procedimiento K, Etapa 1:

Una solución de propil $\text{R}^{15}\text{SO}_2\text{Cl}$ (R^{15} =propilo) (1,5 eq) se añadió a una suspensión de resina de poliestireno-diisopropiletilamina (18 mg, 3,45 mmoles/g, 3 eq) y la base libre de **K1** preparada usando el Procedimiento H ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $\text{R}^3 = \text{CH}_3$) (0,021 mmoles) en 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$. La suspensión se agitó durante la noche. Se añadió resina de poliestireno-isocianato (45 mg, 3 eq), resina de poliestireno-trisamina (40 mg, 6 eq) y una mezcla 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$ (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 6 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **K2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Procedimiento K, Etapa 2:

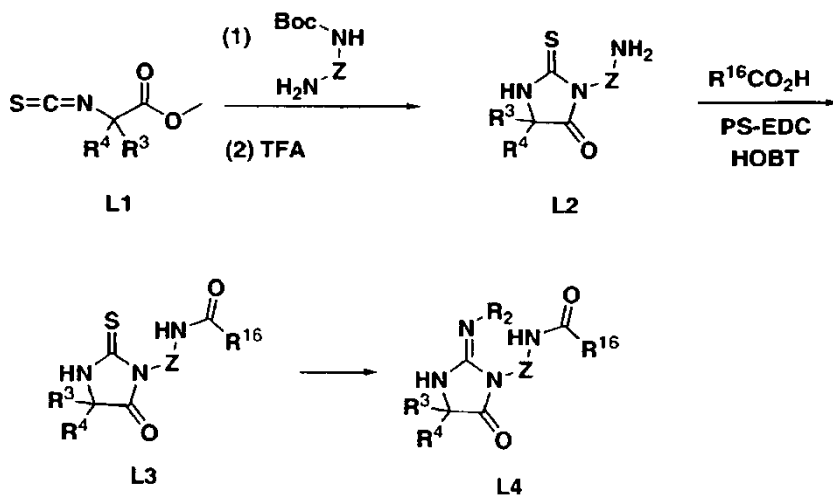
El compuesto **K3** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **K2** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento H, Etapa 6.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
736		316	317	740		442	443
737		344	345	741		454	455
738		372	373	742		492	493

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
739		378	379				

Procedimiento L

- 5 (En el esquema, $-\text{Z-NH-C(O)R}^{16}$ es equivalente a R^1 sustituido con R^{21} , o R^1 sustituido con alquil- R^{22} , en la que R^{21} y R^{22} son $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$ y R^{15} es H, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarilen, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arilen, heteroarilen, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

10 Procedimiento L, Etapa 1:

Una solución de **L1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$ y $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (1 eq) y Z = -para-metilen-bencilo) (1,05 eq) en CH_2Cl_2 se agitó a ta. La solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida. El material se trató con 50 % de ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 durante 30 min. La solución se concentró. El residuo se disolvió en HCl 1 N (10 ml) y se lavó con éter (2x). Se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 en H_2O a la fase acuosa hasta que la solución se volvió

- 15 básica. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos de CH_2Cl_2 se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron dando **L2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

Procedimiento L, Etapa 2:

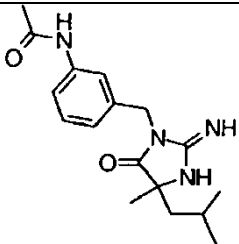
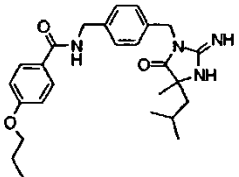
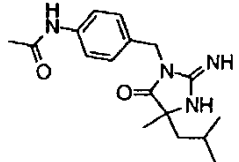
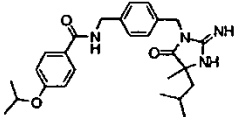
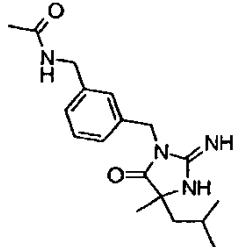
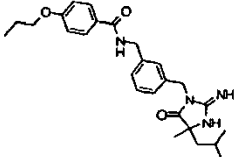
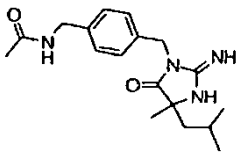
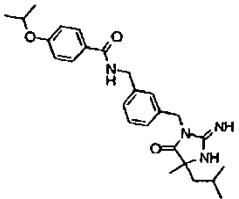
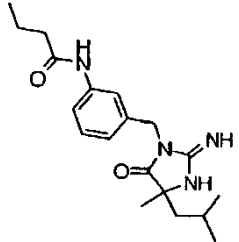
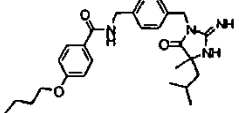
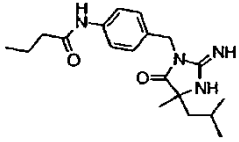
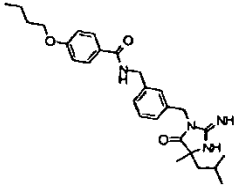
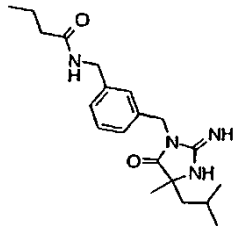
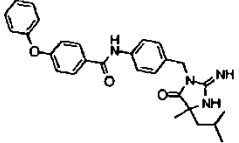
El compuesto **L3** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **L2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) siguiendo el procedimiento descrito en el

- 20 Procedimiento I, Etapa 1.

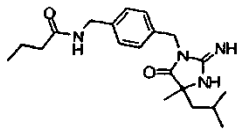
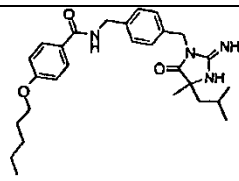
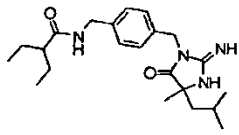
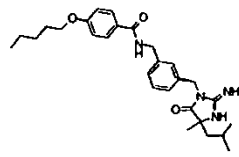
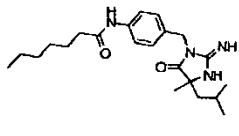
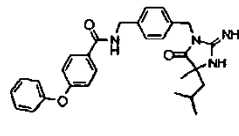
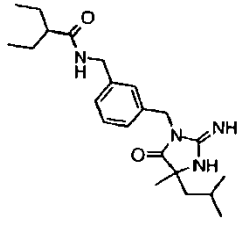
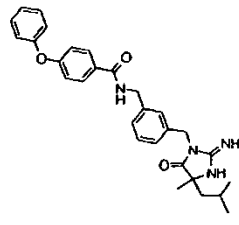
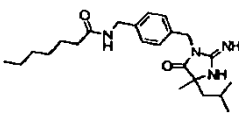
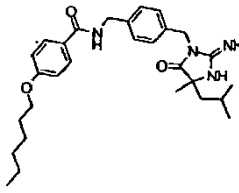
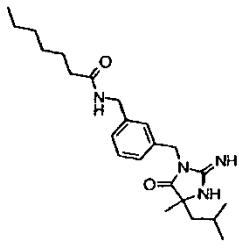
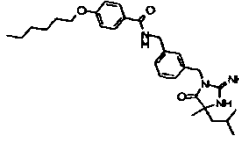
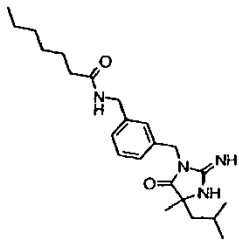
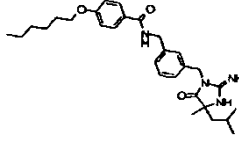
Procedimiento L, Etapa 3:

El compuesto **L4** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento A, Etapa 3.

- 25 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
743		316	317	761		450	451
744		316	317	762		450	451
745		330	331	763		450	451
746		330	331	764		450	451
747		344	345	765		464	465
748		344	345	766		464	465
749		358	359	767		470	471

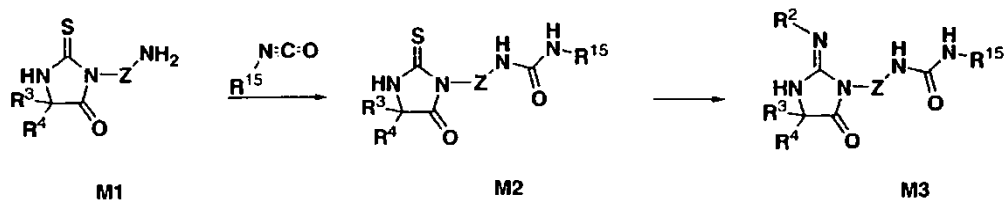
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
750		358	359	768		478	479
751		386	387	769		478	479
752		386	387	770		484	485
753		386	387	771		484	485
754		400	401	772		492	493
755		400	401	773		492	493
755		400	401	773		492	493

(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
756		420	421	774		519	520
757		434	435	775		519	520
758		434	435	776		533	534
759		436	437	777		533	534
760		436	437				

Procedimiento M



- 5 (En el esquema, $-Z-NH-C(O)-NHR^{15}$ es equivalente a R^1 sustituido con R^{21} , o R^1 sustituido con alquil- R^{22} , en la que R^{21} y R^{22} son $-N(R^{16})-C(O)-NHR^{15}$ y R^{16} es H, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarileno, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arileno, heteroarileno, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

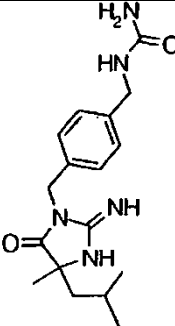
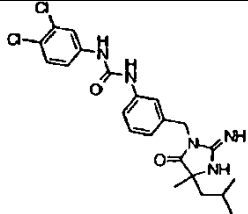
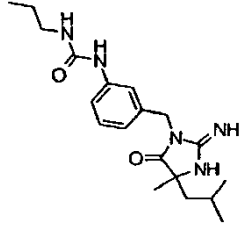
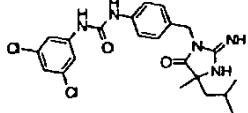
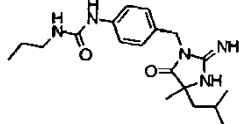
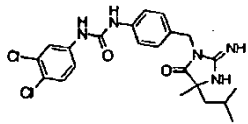
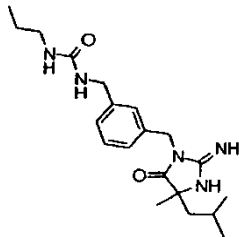
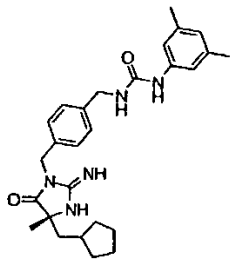
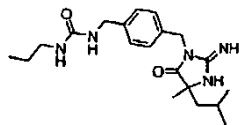
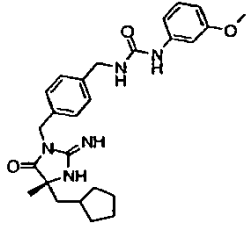
Procedimiento M, Etapa 1:

El compuesto **M2** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} = 3,4\text{-difluorofenilo}$) se preparó a partir de **M1** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento J, Etapa 1.

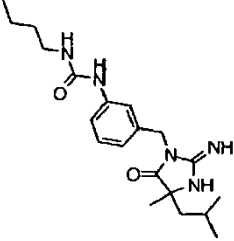
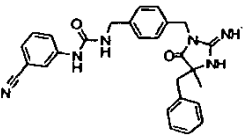
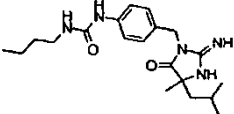
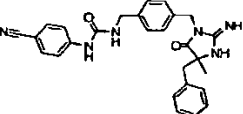
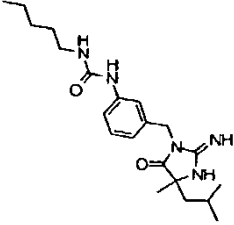
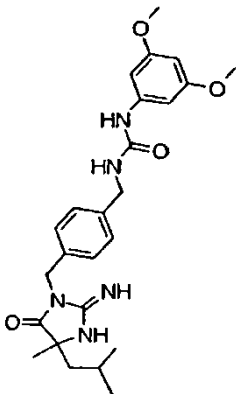
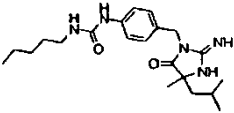
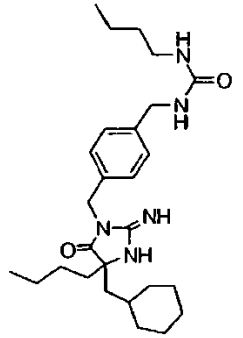
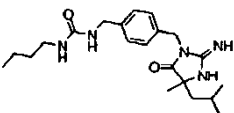
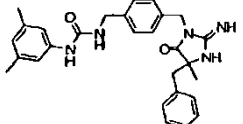
5 Procedimiento M, Etapa 2:

El compuesto **M3** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} = 3,4\text{-difluorofenilo}$) se preparó a partir de **M2** ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{15} = 3,4\text{-difluorofenilo}$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento A, Etapa 3. RMN (CD_3OD) δ 7,45, m, 1H; δ 7,26, m, 4H; 7,24, m, 1H; δ 6,96, m, 1H; δ 4,8, m; δ 4,3, s, 2H; δ 1,69, m, 2H; δ 1,44, m, 1H; δ 1,37, s, 3H; δ 0,8, m, 3H; δ 0,63, m, 3H. ES_EM-CL (m/e) 430,27

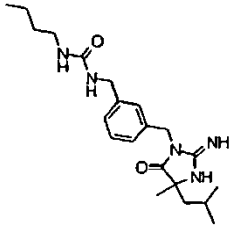
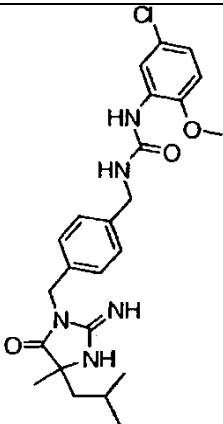
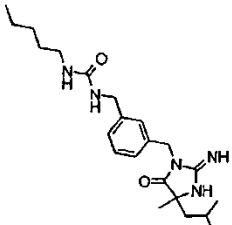
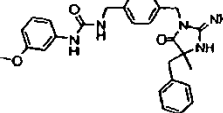
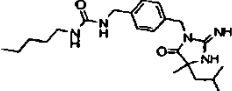
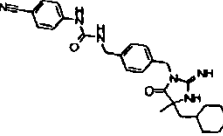
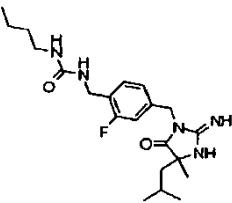
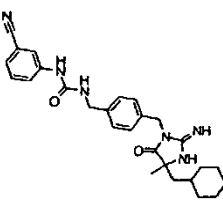
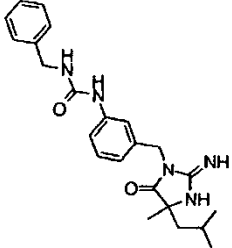
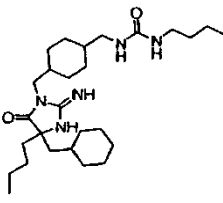
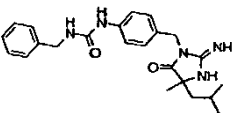
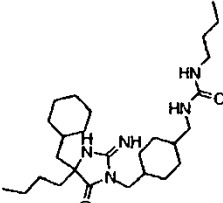
10 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
778		331	332	870		461	462
779		359	360	871		461	462
780		359	360	872		461	462
781		373	374	873		461	462
782		373	374	874		463	464

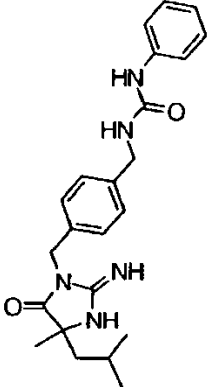
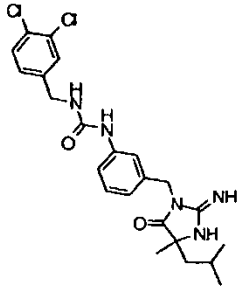
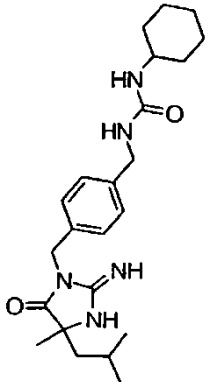
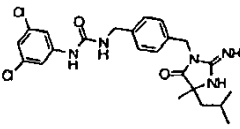
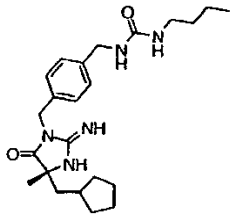
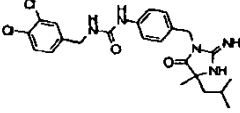
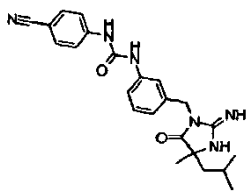
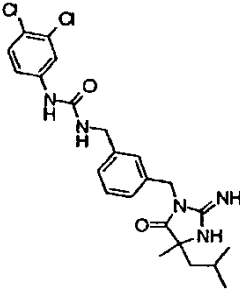
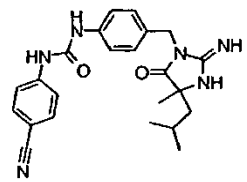
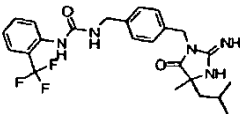
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
783		373	374	875		466	467
784		373	374	876		466	467
785		387	388	877		467	468
786		387	388	878		469	470
787		387	388	879		469	470

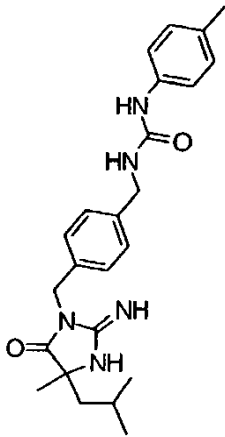
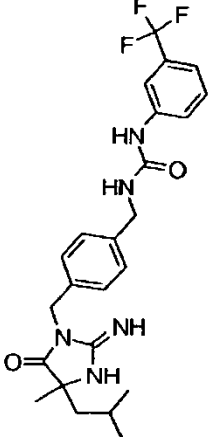
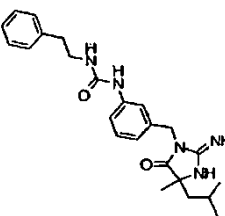
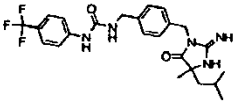
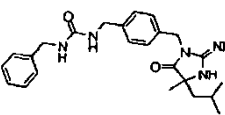
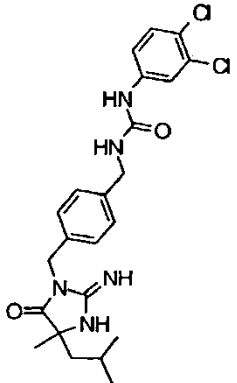
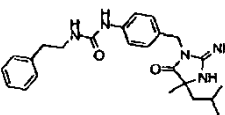
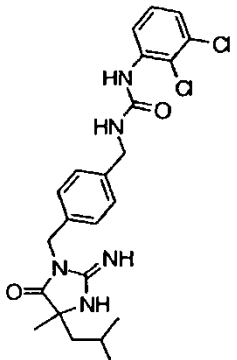
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
788		387	388	880		471	472
789		401	402	881		471	472
790		401	402	882		472	473
791		405	406	883		472	473
792		407	408	884		475	476
793		407	408	885		475	476

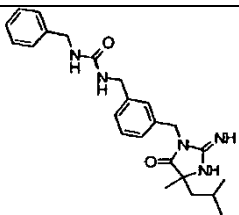
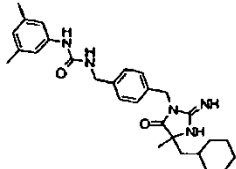
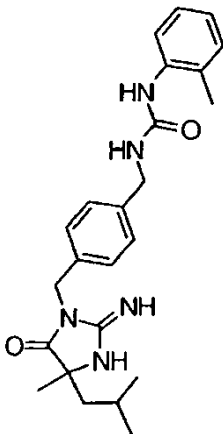
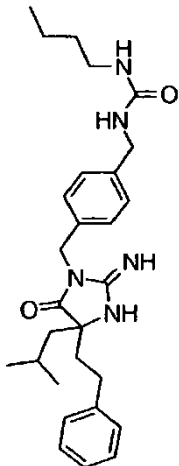
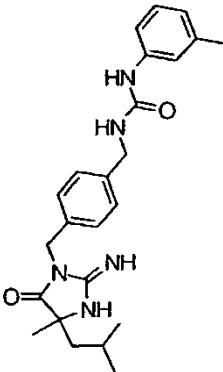
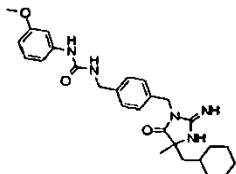
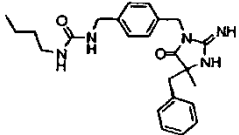
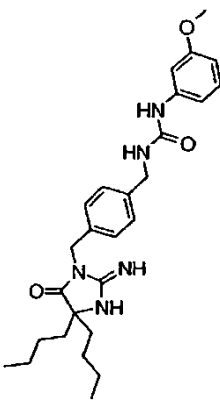
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
794		407	408	886		475	476
795		413	414	887		475	476
796		413	414	888		475	476
797		418	419	889		475	476
798		418	419	890		475	476

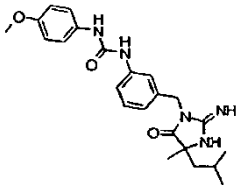
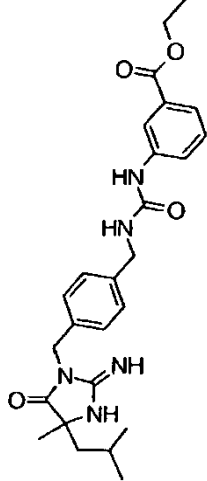
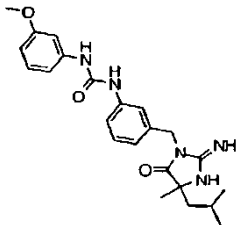
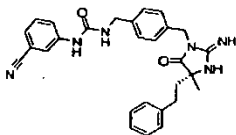
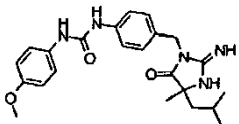
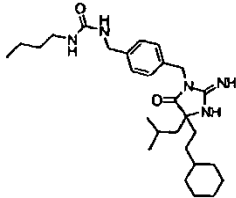
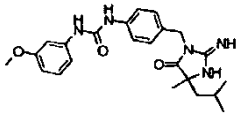
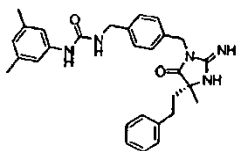
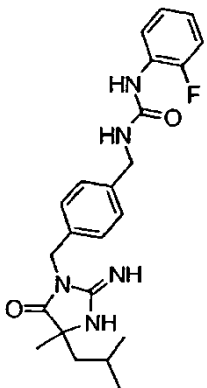
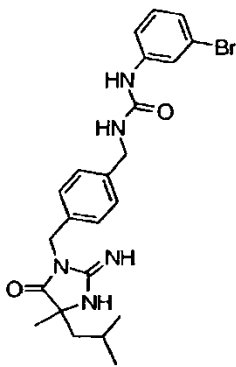
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
799		421	422	891		475	476
800		421	422	892		475	476
801		421	422	893		475	476
802		421	422	894		475	476

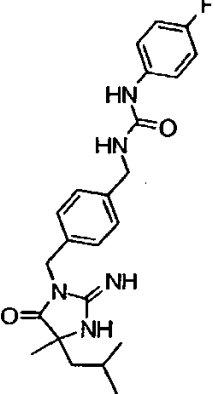
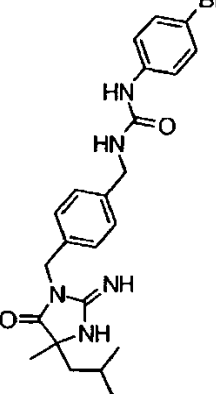
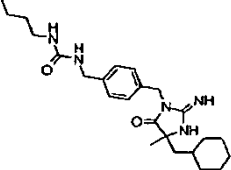
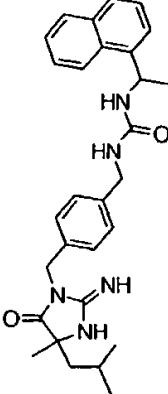
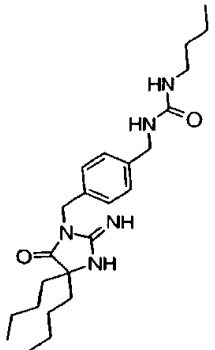
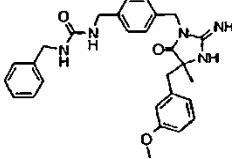
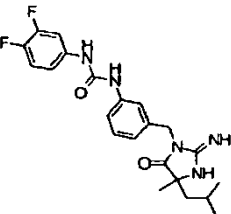
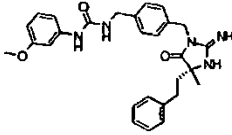
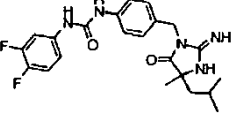
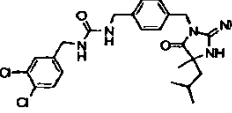
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
803		421	422	895		475	476
804		421	422	896		477	478
805		421	422	897		477	478
806		421	422	898		479	480

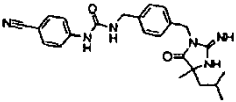
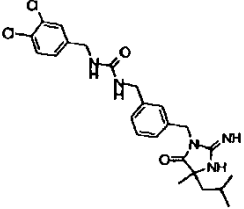
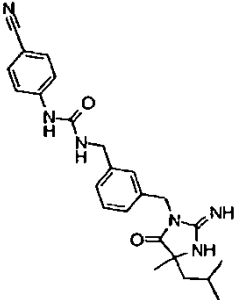
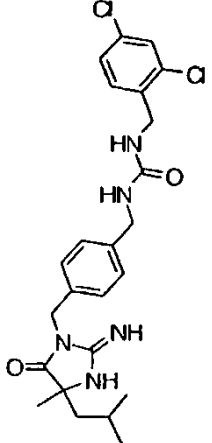
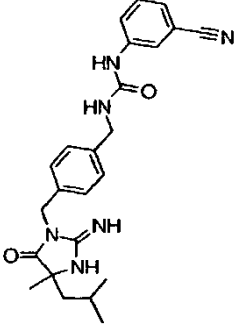
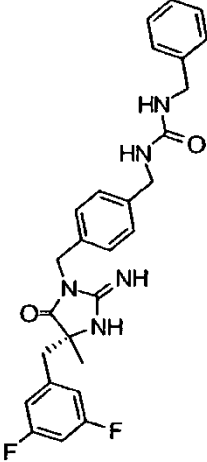
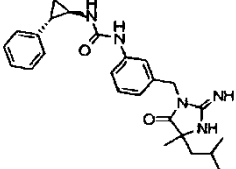
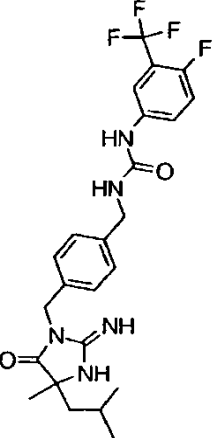
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
807		423	424	899		479	480
808		423	424	900		480	481
809		423	424	901		483	484
810		423	424	902		483	484
811		425	426	903		485	486

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
812		425	426	904		485	486
813		427	428	905		485	486
814		429	430	906		485	486
815		429	430	907		485	486
816		429	430	908		489	490

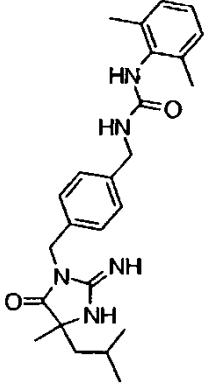
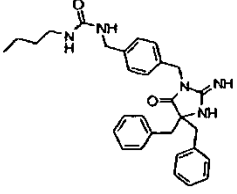
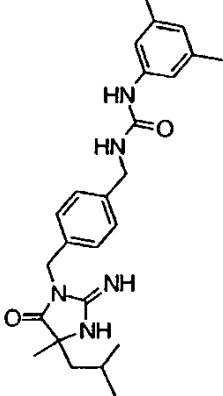
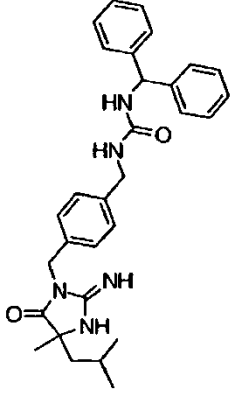
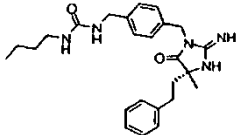
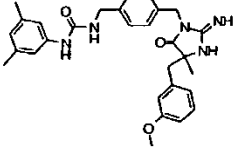
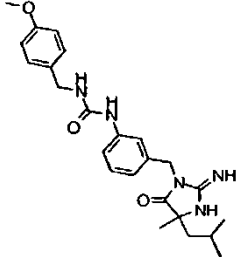
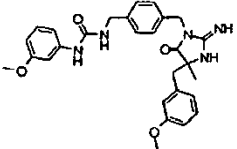
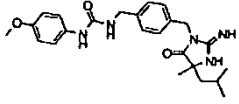
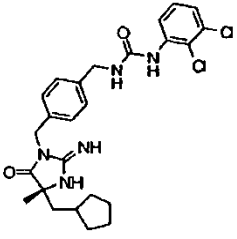
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
817		432	433	909		489	490
818		432	433	910		489	490
819		432	433	911		491	492
820		433	434	912		493	494

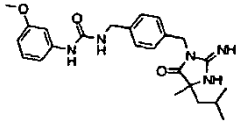
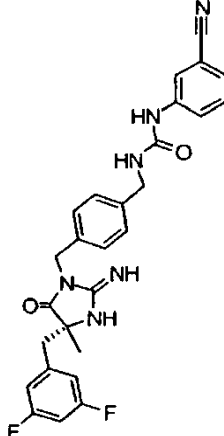
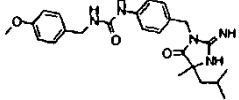
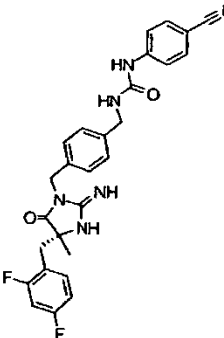
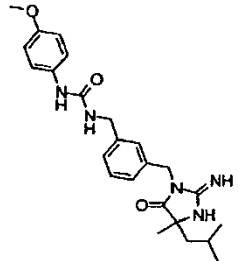
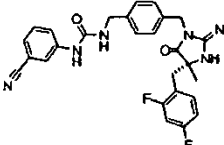
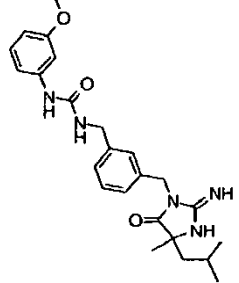
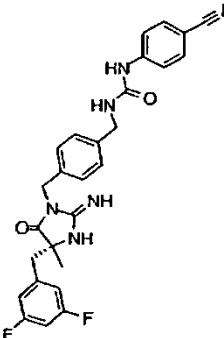
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
821		433	434	913		493	494
822		435	436	914		493	494
823		435	436	915		493	494
824		435	436	916		496	497
825		435	436	917		496	497

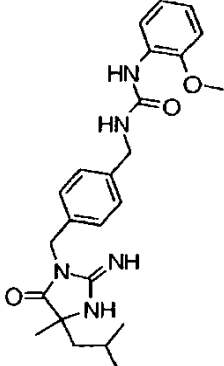
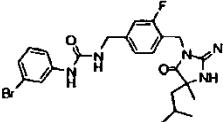
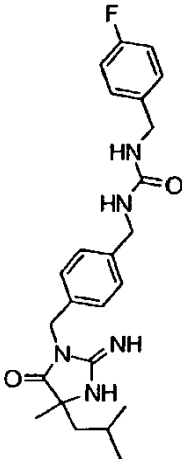
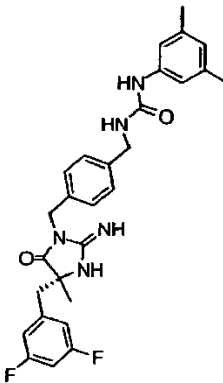
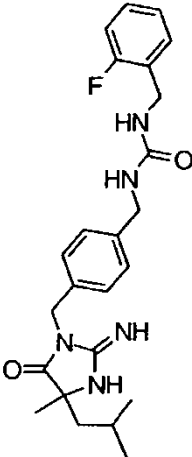
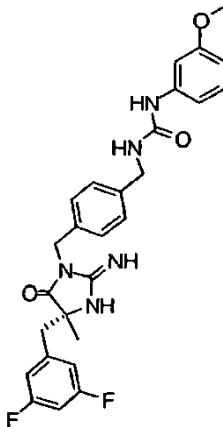
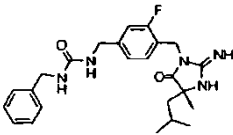
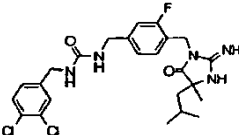
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
826		435	436	918		497	498
827		435	436	919		497	498
828		435	436	920		499	500
829		437	438	921		501	502
830		437	438	922		501	502

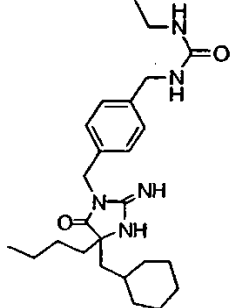
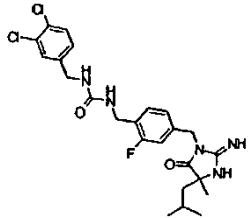
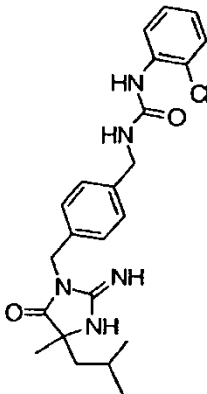
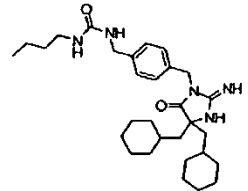
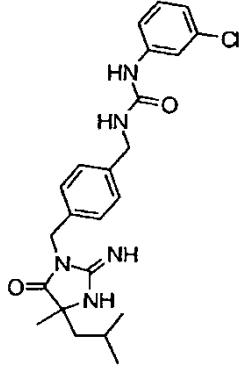
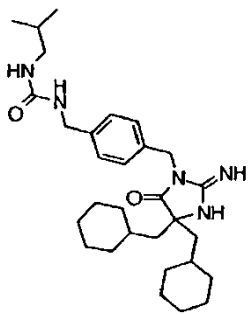
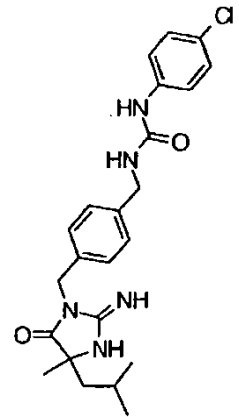
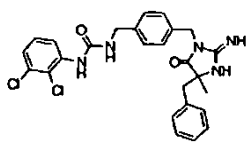
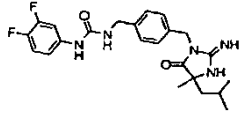
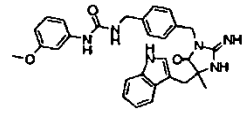
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
831		437	438	923		502	503
832		437	438	924		502	503
833		437	438	925		502	503
834		437	438	926		502	503

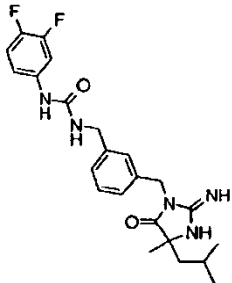
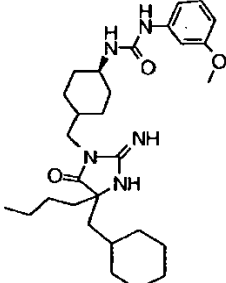
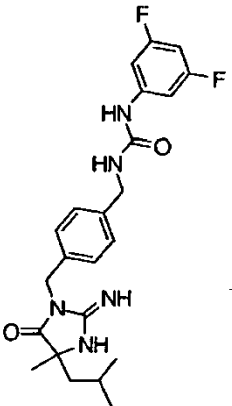
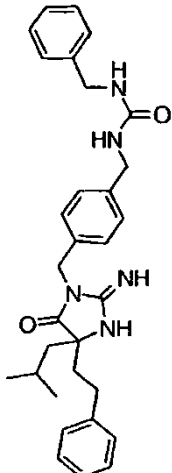
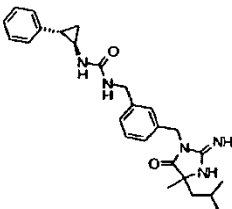
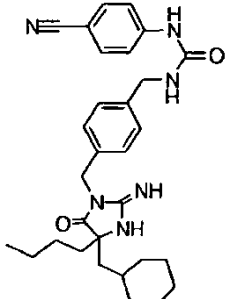
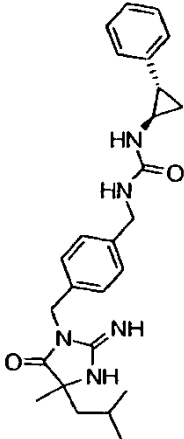
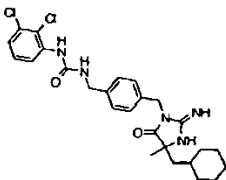
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
835		437	438	927		503	504
836		439	440	928		505	506
837		439	440	929		507	508
838		439	440	930		507	508

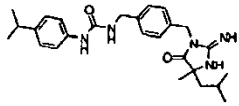
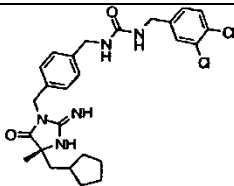
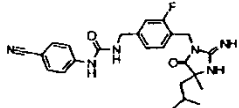
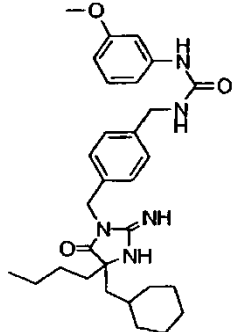
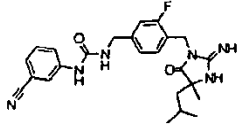
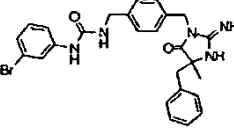
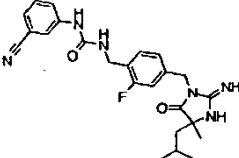
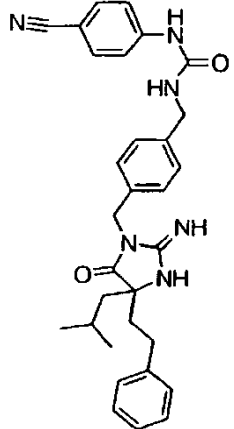
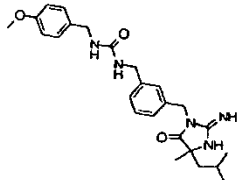
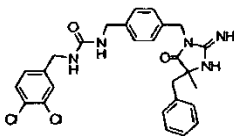
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
839		441	442	931		507	508
840		441	442	932		509	510
841		441	442	933		509	510
842		441	442	934		509	510
843		443	444	935		510	511

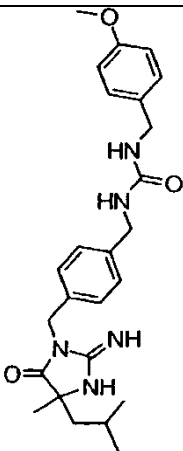
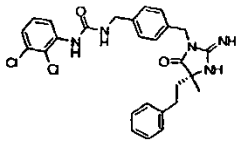
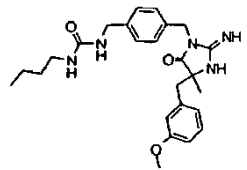
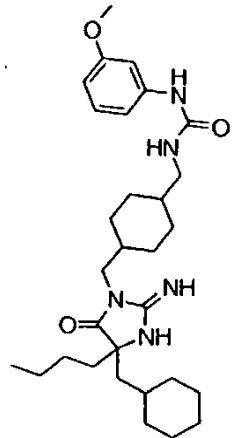
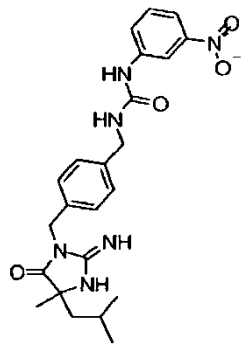
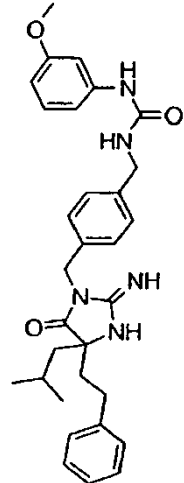
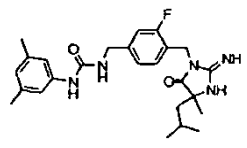
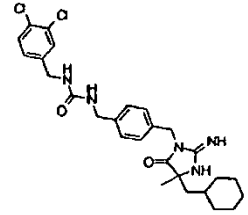
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
844		443	444	936		511	512
845		443	444	937		511	512
846		447	448	938		514	515
847		447	448	939		515	516

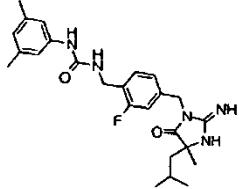
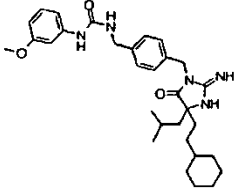
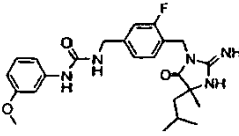
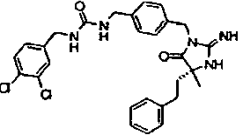
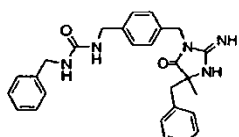
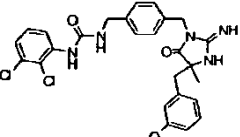
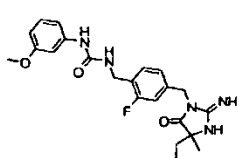
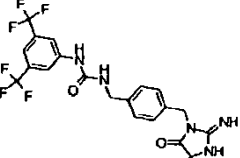
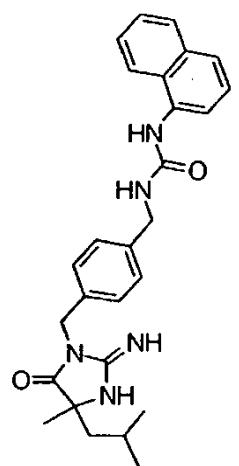
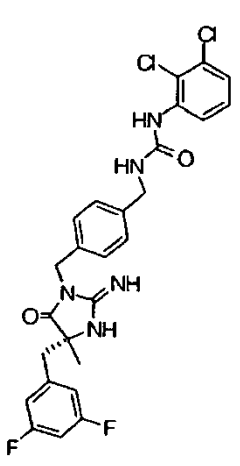
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
848		449	450	940		515	516
849		450	451	941		519	520
850		450	451	942		519	520
851		450	451	943		522	523
852		451	452	944		523	524

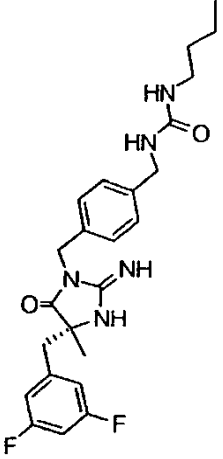
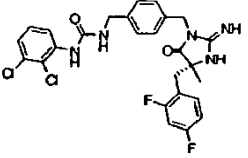
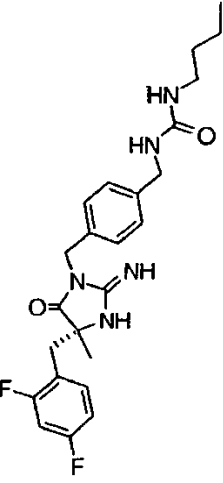
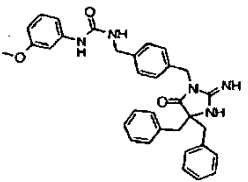
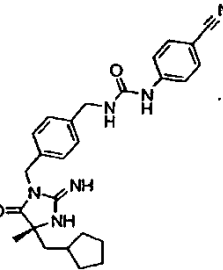
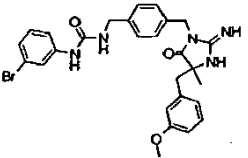
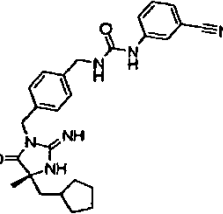
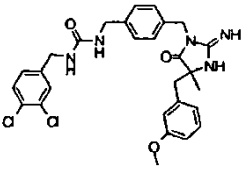
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
853		451	452	945		523	524
854		451	452	946		525	526
855		452	453	947		527	528
856		453	454	948		529	530

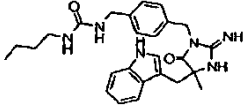
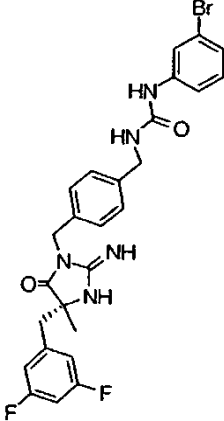
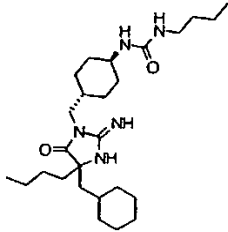
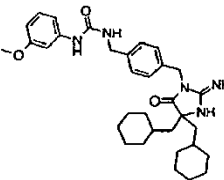
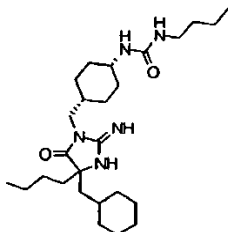
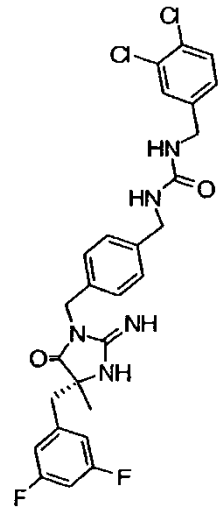
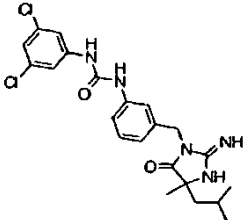
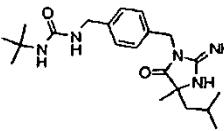
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
857		453	454	949		533	534
858		455	456	950		537	538
859		455	456	951		539	540
860		455	456	952		543	544
861		457	458	953		545	546

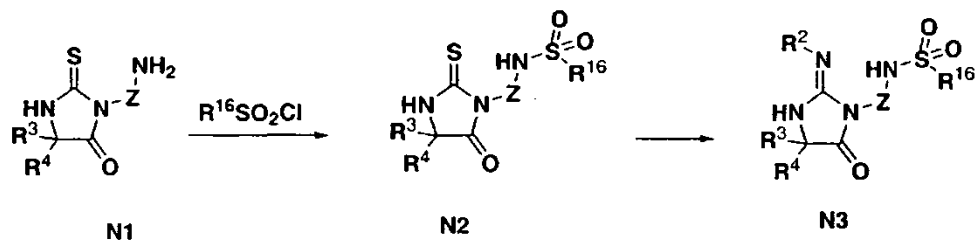
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
862		457	458	954		545	546
863		457	458	955		547	548
864		458	459	956		549	550
865		458	459	957		553	554

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
866		460	461	958		555	556
867		461	462	959		559	560
868		461	462	960		559	560
869		461	462	961		387	

Procedimiento N



(En el esquema, $-\text{Z}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ es equivalente a R^1 sustituido con R^{21} , o R^1 sustituido con alquil- R^{22} , en la que R^{21} y R^{22} son $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{15}$ y R^{16} es H, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarilen, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arileno, heteroarileno, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

Procedimiento N, Etapa 1:

El compuesto **N2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) se preparó a partir de **N1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento K, Etapa 1.

Procedimiento N, Etapa 2:

El compuesto **N3** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) se preparó a partir de **N2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento A, Etapa 3.

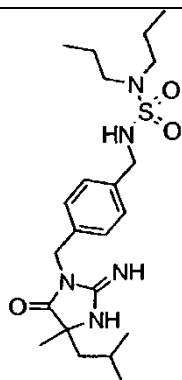
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
962		380	381	967		484	485
963		380	381	968		484	485
964		394	395	969		498	499
965		394	395	970		498	499

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
----	------------	----	----------	----	------------	----	----------

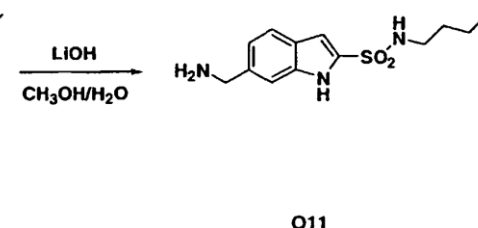
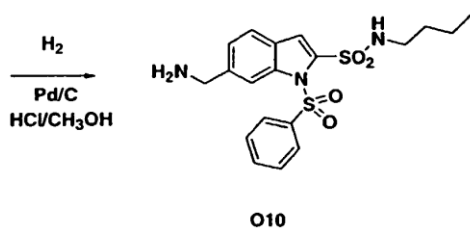
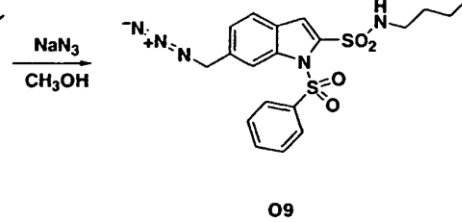
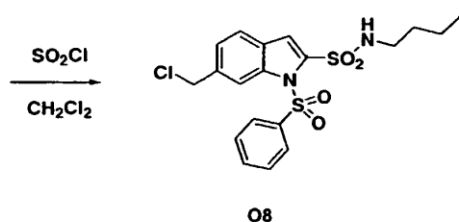
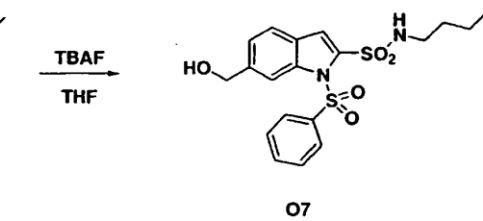
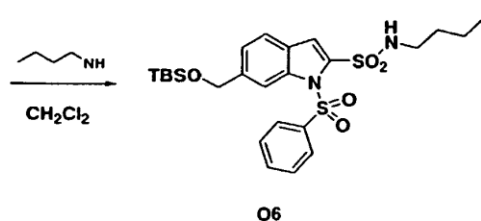
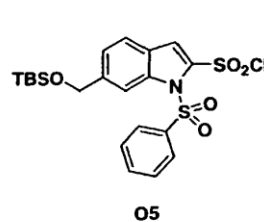
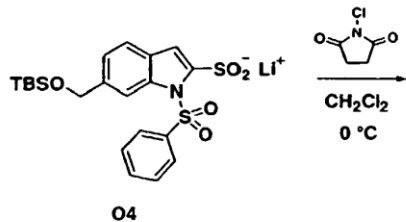
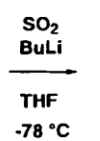
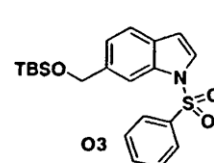
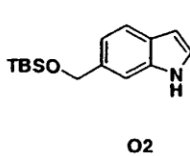
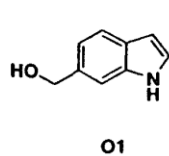
966



451

452

Procedimiento O



Procedimiento O, Etapa 1:

Una solución de indol-6-metanol (400 mg, 2,72 mmoles), cloruro de terc-butildimetilsililo (816 mg, 5,41 mmoles) e imidazol (740 mg, 10,9 mmoles) en CH_2Cl_2 se agitó a ta durante la noche antes de evaporar el disolvente y someter el residuo a cromatografía usando acetato de etilo/hexano dando el producto **O2**.

5 **Procedimiento O, Etapa 2:**

A una solución de **O2** (200 mg, 0,77 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C se añadió butil-litio (1,2 eq). La solución se agitó a -78°C durante 5 min y luego se calentó a ta. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La solución se calentó a ta y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de K_2CO_3 , se extrajo con acetato de etilo y CH_2Cl_2 . El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano proporcionando 360 mg de **O3**.

10 **Procedimiento O, Etapa 3:**

Una solución de butil-litio (1,2 eq) se añadió a una solución de **O3** (340 mg, 0,829 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78°C , luego se burbujó dióxido de azufre por la solución durante 15 min. Se añadió hexano (100 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se evaporó proporcionando **O4** que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 **Procedimiento O, Etapa 4:**

A una solución de **O4** (0,829 mmoles) en CH_2Cl_2 enfriado a 0°C se añadió N-clorosuccinimida (220 mg, 1,66 mmoles). Después de 2 h de agitación, la solución se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró proporcionando **O5**.

20 **Procedimiento O, Etapa 5:**

A una solución de **O5** en piridina anhidra (3 ml) se añadió butilamina (100 μl). La reacción se agitó a ta durante 4 d. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N (3x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano dando **O6**.

25 **Procedimiento O, Etapa 6:**

A una solución de **O6** (70 mg) en THF se añadió TBAF. La reacción se agitó a ta antes de purificar la mezcla de reacción por cromatografía usando acetato de etilo/hexano proporcionando 50 mg de **O7** (95 %).

Procedimiento O, Etapa 7:

A una solución de **O7** (50 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (1 ml). La reacción se agitó durante 5 min y luego se evaporó proporcionando **O8**.

30 **Procedimiento O, Etapa 8:**

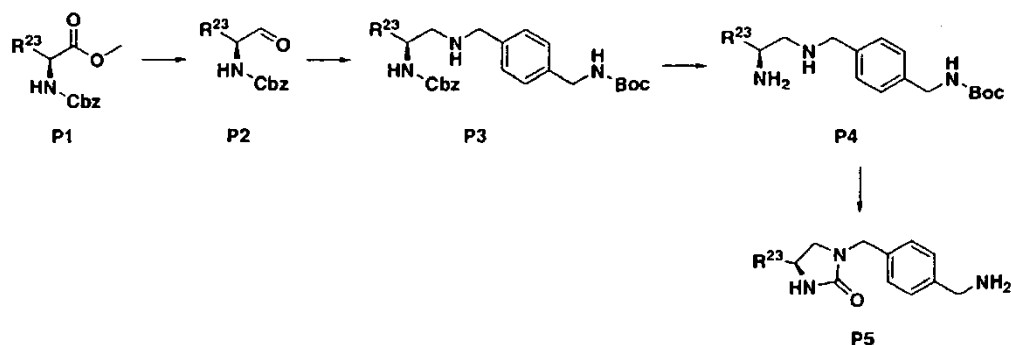
A una solución de **O8** en CH_3OH (5 ml) se añadió azida de sodio (50 mg). La solución se agitó a ta durante la noche y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía usando acetato de etilo/hexano proporcionando **O9** después de la purificación.

35 **Procedimiento O, Etapa 9:**

A una suspensión de **O9** (70 mg) en CH_3OH se añadió 1 eq de HCl (ac) y paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm durante 20 min dando 90 mg del producto en bruto **O10**.

Procedimiento O, Etapa 10:

Una solución de hidróxido de litio (30 mg) en H_2O se añadió a una solución de **O10** (40 mg) en CH_3OH (3 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h y se añadió una porción adicional de LiOH (40 mg) y la solución se agitó durante 2 horas más. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió usando acetato de etilo/hexano proporcionando **O11**.

Procedimiento P**Procedimiento P, Etapa 1:**

Una solución de 300 ml de THF de 100 g de **P1** ($R^{23}=n\text{-Pr}$) se añadió a una suspensión de 38 g de LAH en 2 l de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h antes de añadir 30 ml de H_2O , 90 ml de NaOH al 15 % a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante una hora antes de añadir Na_2SO_4 (anh), la mezcla se filtró y la solución se evaporó dando un producto que se secó bajo vacío durante la noche. Este producto se disolvió en 600 ml de DCM y la solución se añadió en una solución de cloruro de oxalilo (37,3 ml) y DMSO (60,8 ml) en 1,4 l de DCM a -78 °C durante 40 min antes de añadir diisopropiletilamina (299 ml) a -78 °C. Se dejó que la reacción alcanzara -10 °C. La reacción se inactivó con 1 l de H_2O a -10 °C y la mezcla se extrajo con DCM. Después de eliminar el disolvente se obtuvo **P2** ($R^{23}=\text{Pr}$, 106 g). El material en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento P, Etapa 2:

A una solución de 1,5 l de DCM de **P2** ($R^{23}=\text{Pr}$, 106 g) se añadió p-Boc-aminometilbencilamina (1,1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 eq) y la reacción se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se inactivó con H_2O y el contenido se extrajo con DCM. Después de eliminar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía usando una columna de gel de sílice eluida con 3 % de MeOH en DCM dando 42,5 g de **P3** ($R^{23}=\text{Pr}$).

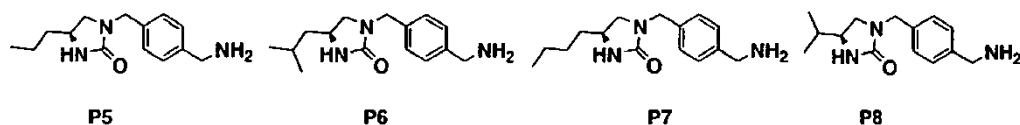
Procedimiento P, Etapa 3:

Una solución de 10 ml de MeOH de **P3** ($R^{23}=\text{Pr}$, 110 mg) se hidrogenó usando Pd/C (5 %, 11 mg) a 1 atm de hidrógeno dando el producto **P4** ($R^{23}=\text{Pr}$) después de eliminar el disolvente y el catalizador.

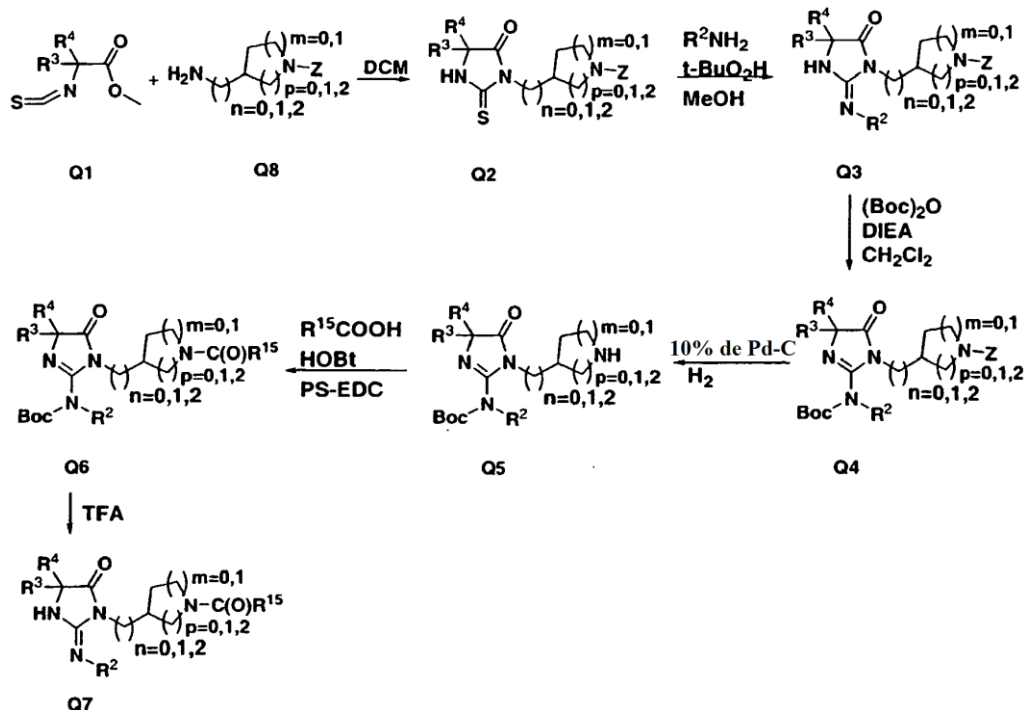
Procedimiento P, Etapa 4:

A una solución de 10 ml de DCM de **P4** a 0 °C ($R^{23}=\text{Pr}$) se añadió trifosgeno (1,2 eq) y trietilamina (2,4 eq) y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h antes de extraer la reacción con DCM/ H_2O . Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía usando una columna de gel de sílice eluida con EtOAc/hexano dando un sólido blanco que se trató con HCl 2 N en dioxano durante 2 h. Después de eliminar el disolvente, el compuesto **P5** ($R^{23}=\text{Pr}$) se obtuvo como un sólido blanco (80 mg).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:



Procedimiento Q



Procedimiento Q, Etapa 1

- 5 A temperatura ambiente, **Q1** (R³=Me; R⁴= iBu) (1,00 g) y **Q8** (n=1, p=2, m=1) (1,24 g) en diclorometano (30 ml) se agitaron durante 42 h. Esta mezcla se concentró a vacío dando un aceite ámbar que se purificó sobre una columna de gel de sílice (200 ml) eluida con acetato de etilo/hexano dando **Q2** (n=1, p=2, m=1, R³=Me; R⁴= iBu), un aceite incoloro (1,59 g).

Procedimiento Q, Etapa 2

- 10 El compuesto **Q3** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu) se preparó a partir de **Q2** (n=1, p=2, m=1, R³=Me; R⁴= iBu) usando procedimiento similar al Procedimiento A Etapa 3.

Procedimiento Q, Etapa 3

- 15 El compuesto **Q3** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu) (1,37 g) en diclorometano anhidro (25 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (0,68 g, 1,1 equiv.) y diisopropiletilamina (0,66 ml, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de diluirla con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. La solución de diclorometano secada se concentró a vacío dando una película incolora (1,32 g) que se purificó sobre una columna de gel de sílice (125 ml) y se eluyó con hexano: acetato de etilo dando el compuesto **Q4** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= i-Bu) como una espuma blanca (0,74 g).

Procedimiento Q, Etapa 4

- 20 El compuesto **Q4** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu) (0,540 g) en EtOH absoluto (20 ml) se hidrogenó con 10 % de Pd/C (0,400 g) a 1 atm durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando **Q5** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=iBu) como un aceite incoloro (0,35 g).

Procedimiento Q, Etapa 5

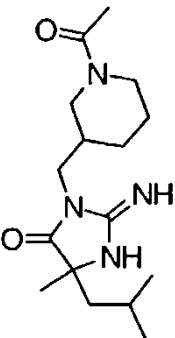
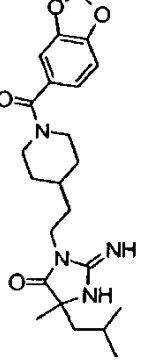
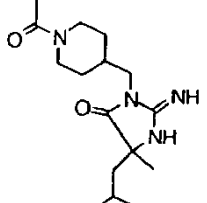
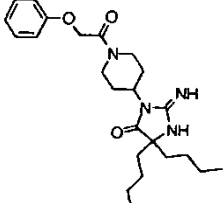
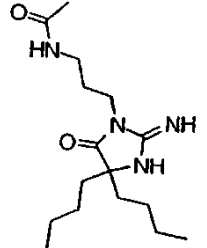
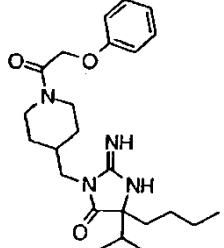
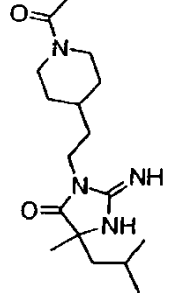
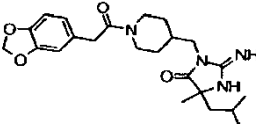
- 25 El compuesto **Q5** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu) (0,012 g) y HOBt (0,005 g) disueltos en acetonitrilo (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml) se trató con resina de EDC (0,080 g, 3 eq., 1,53 mmoles/g) en un pocillo de placa de microtitulación, seguido de la adición de una solución de dicloroetano 1 M (40 μ l, 1,25 eq.). Después de tapar el pocillo y agitar durante 18 h, la mezcla se filtró y la resina se lavó con acetonitrilo (0,5 ml). La solución combinada se trató con resina de trisamina (0,050 g, 6 eq., 4,23 mmoles/g) y resina de isocianato (0,067 g, 3 eq., 1,53 mmoles/g) durante 18 h antes de filtrar la solución y el disolvente se eliminó a vacío dando **Q6** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu, R¹⁵=

Me).

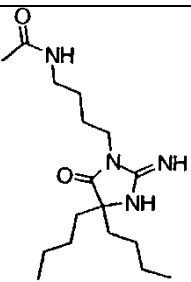
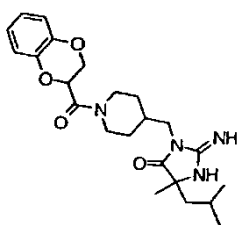
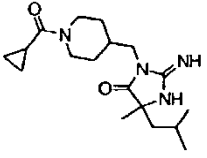
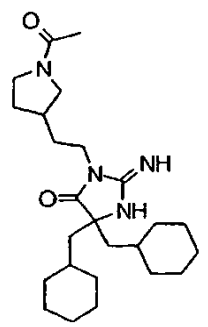
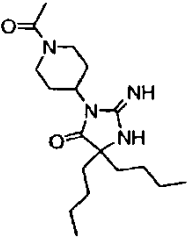
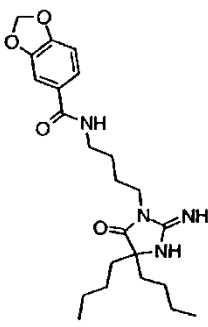
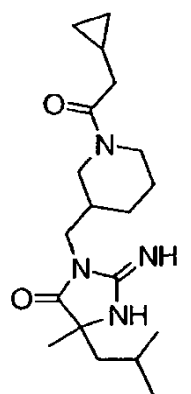
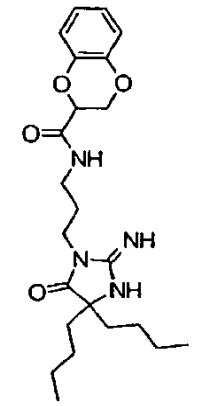
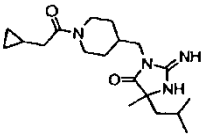
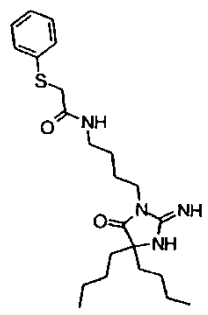
Procedimiento Q, Etapa 6.

5 Se mezcló una solución de diclorometano (1,0 ml) de **Q6** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu, R¹⁶ = Me) con ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 h antes de concentrarse. Se añadió éter dietílico (0,5 ml) y luego se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó sobre una unidad de EM-CL prep dando **Q7** (=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴= iBu, R¹⁵ = Me). RMN (CDCl₃): δ 8,38, a, 2H; δ 4,56, m, 1H; δ 3,79, m, 1H; δ 3,57, m, 2H; δ 2,99, m, 1H; δ 2,48, m, 1H; δ 2,04, s, 3H; δ 1,95, m, 1H; δ 1,5-1,8, m, 5H; δ 1,5, s, 3H; 1,25, m, 2H; δ 0,95, m, 3H; δ 0,85, m, 3H. ES_EM-CL (m/e) 309,17.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
971		308	309	1074		428	429
972		308	309	1075		428	429
973		310	311	1076		428	429
974		322	323	1077		128	429

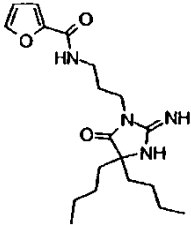
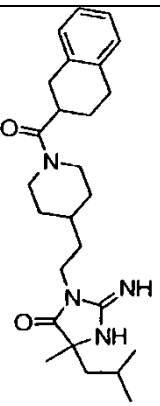
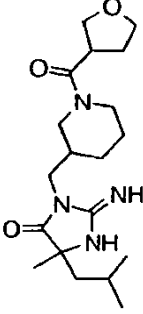
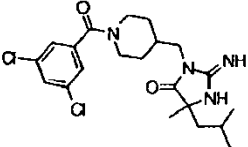
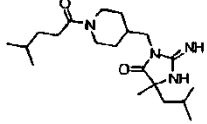
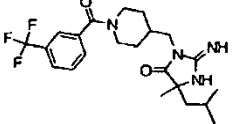
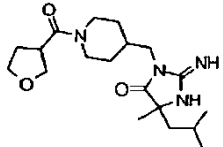
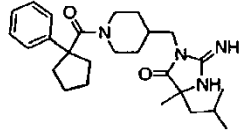
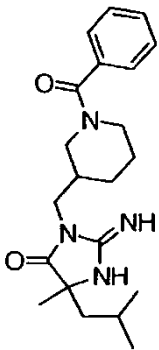
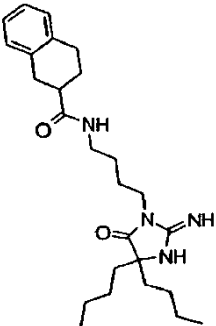
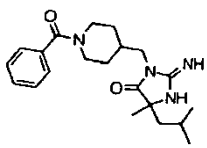
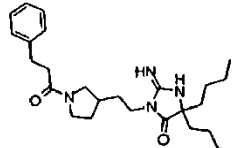
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
975		324	325	1078		428	429
976		334	335	1079		430	431
977		336	337	1080		430	431
978		348	349	1081		430	431
979		348	349	1082		432	433

(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
980		0	351	1083		432	433
981		350	351	1084		432	433
982		350	351	1085		432	433
983		360	361	1086		432	433
984		360	361	1087		432	433
985		362	363	1088		438	439

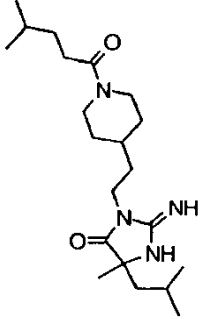
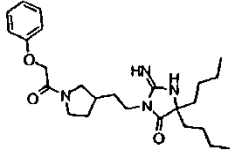
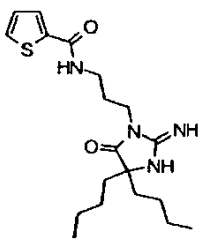
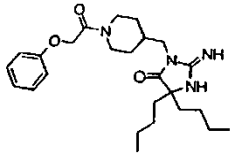
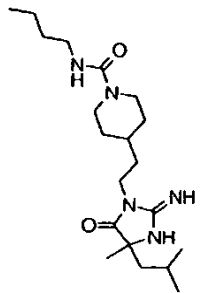
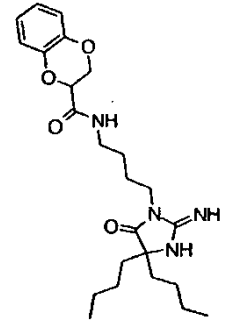
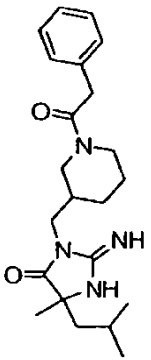
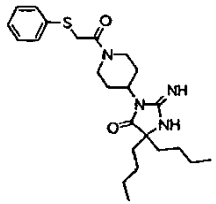
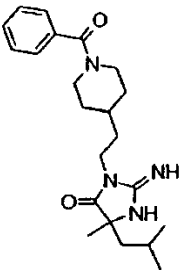
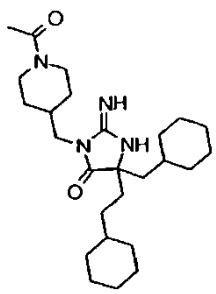
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
986		362	363	1089		438	439
987		364	365	1090		438	439
988		364	365	1091		438	439
989		364	365	1092		438	439
990		370	371	1093		440	441
991		370	371	1094		440	441

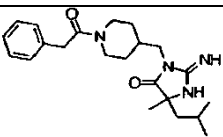
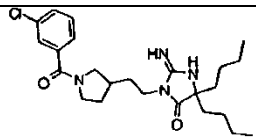
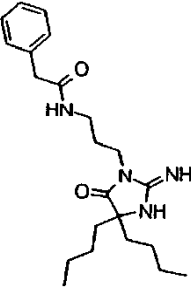
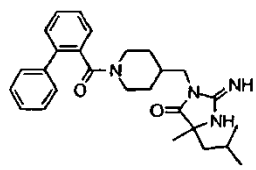
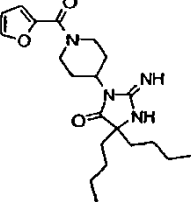
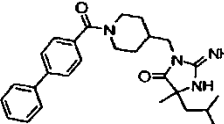
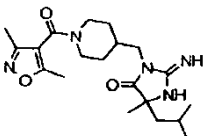
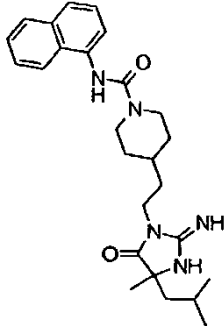
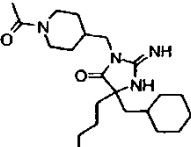
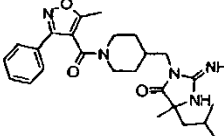
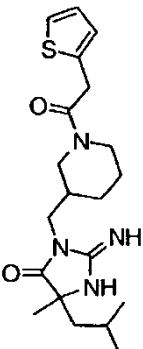
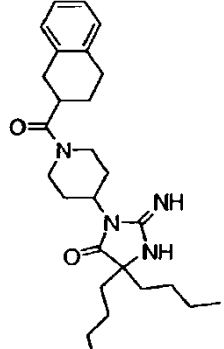
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
992		376	377	1095		440	441
993		376	377	1096		440	441
994		376	377	1097		442	443
995		378	379	1098		442	443
996		378	379	1099		442	443

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
997		378	379	1100		442	443
998		378	379	1101		442	443
999		379	380	1102		444	445
1000		384	385	1103		444	445
1001		384	385	1104		444	445

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1002		384	385	1105		446	447
1003		386	387	1106		446	447
1004		388	389	1107		446	447
1005		389	390	1108		449	450
1006		390	391	1109		451	452
1007		390	391	1110		452	453

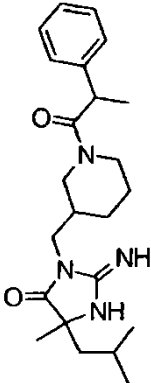
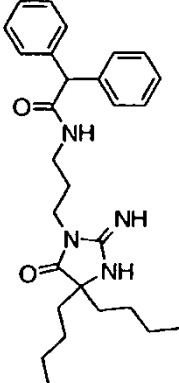
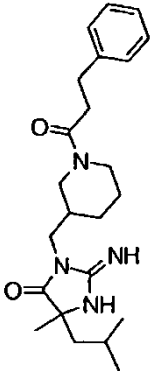
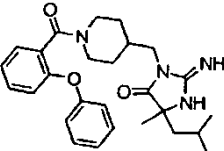
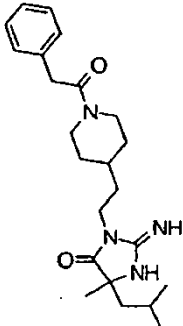
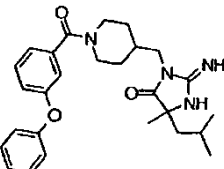
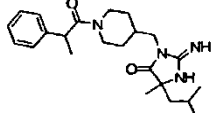
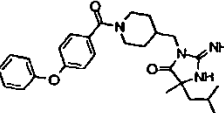
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1008		390	391	1111		452	453
1009		390	391	1112		452	453
1010		390	391	1113		456	457
1011		390	391	1114		456	457
1012		390	391	1115		456	457
1013		390	391	1116		458	459

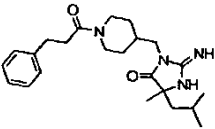
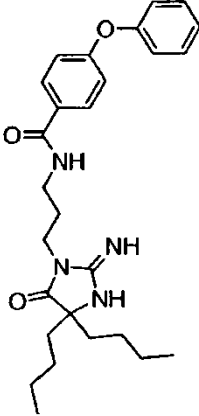
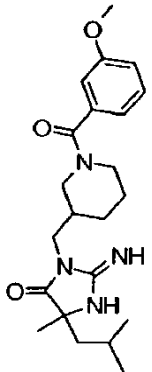
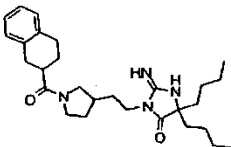
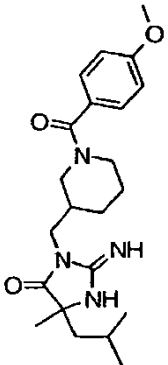
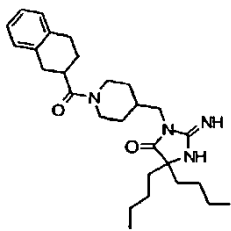
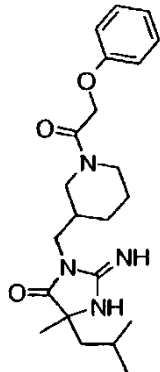
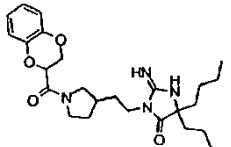
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1014		390	391	1117		460	461
1015		392	393	1118		460	461
1016		392	393	1119		460	461
1017		392	393	1120		460	461
1018		394	395	1121		462	463

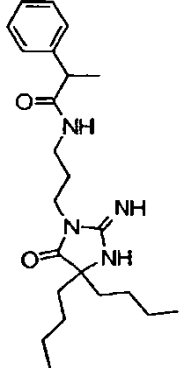
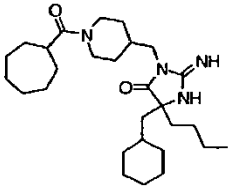
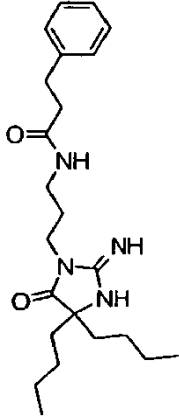
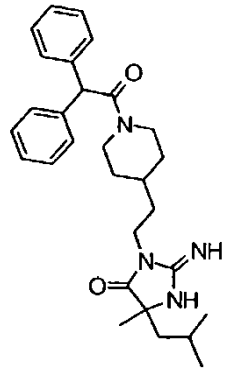
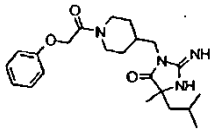
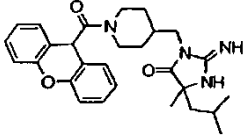
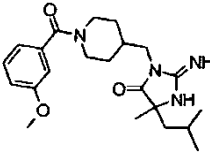
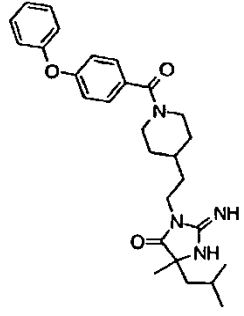
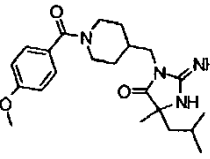
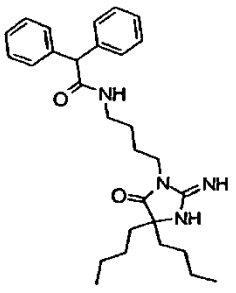
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1019		398	399	1122		462	463
1020		398	399	1123		462	463
1021		398	399	1124		462	463
1022		398	399	1125		462	463

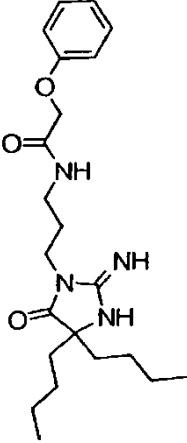
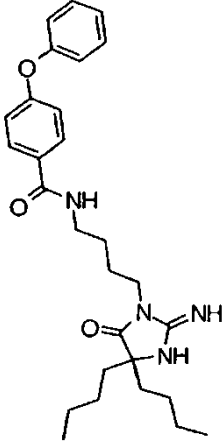
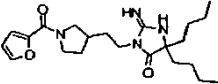
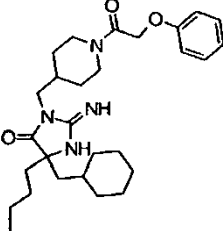
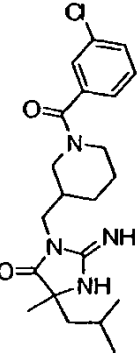
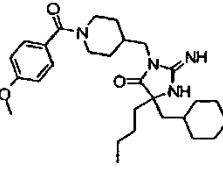
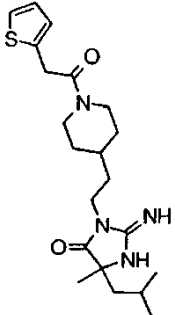
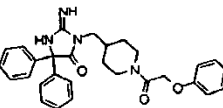
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1023		398	399	1126		464	465
1024		400	401	1127		466	467
1025		400	401	1128		466	467
1026		400	401	1129		470	471

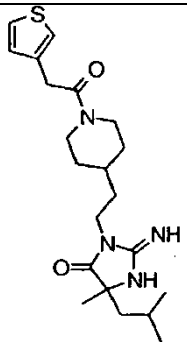
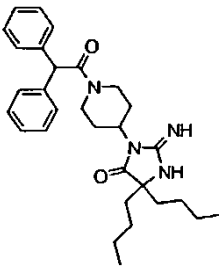
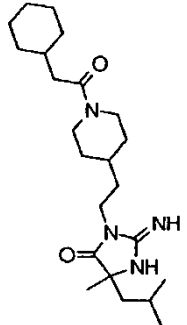
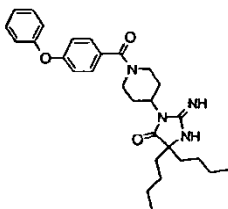
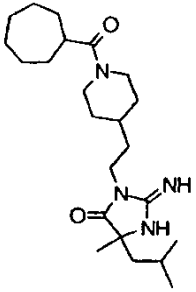
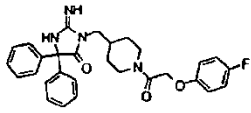
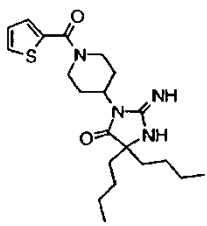
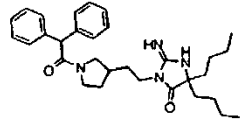
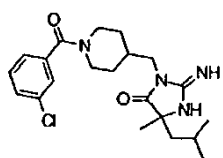
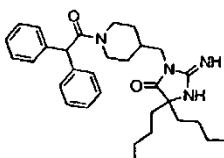
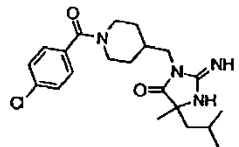
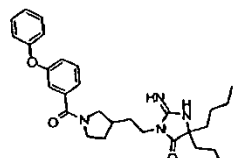
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1027		400	401	1130		472	473
1028		400	401	1131		474	475
1029		400	401	1132		474	475
1030		400	401	1133		476	477
1031		400	401	1134		476	477

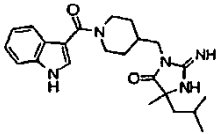
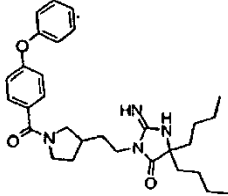
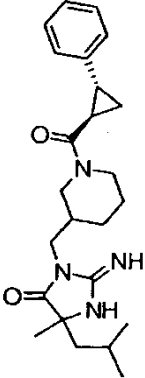
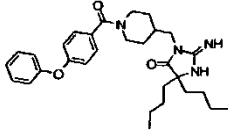
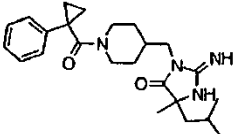
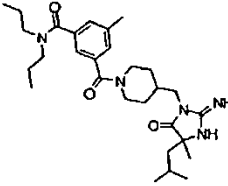
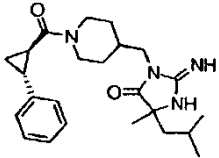
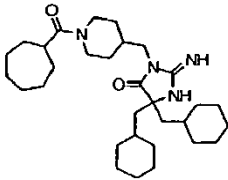
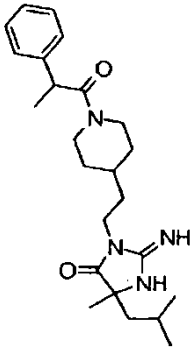
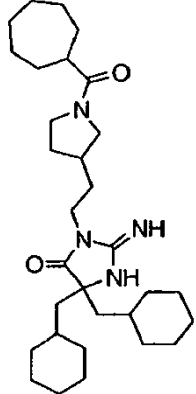
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1032		402	403	1135		478	479
1033		402	403	1136		482	483
1034		404	405	1137		482	483
1035		404	405	1138		482	483

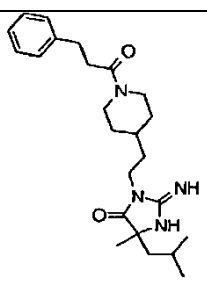
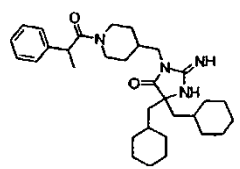
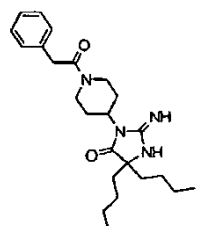
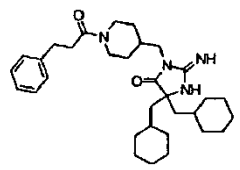
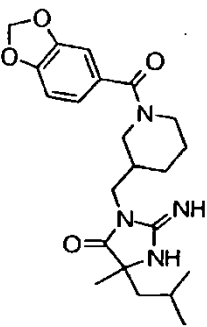
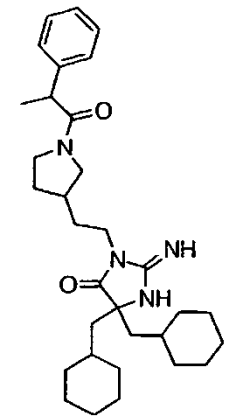
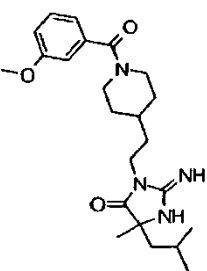
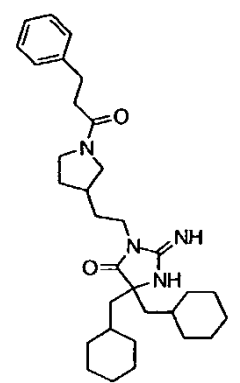
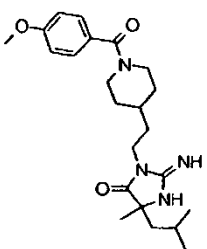
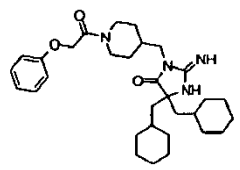
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
1036		404	405	1139		488	489
1037		404	405	1140		490	491
1038		404	405	1141		500	501
1039		404	405	1142		502	503
1040		404	405	1143		502	503
1041		404	405	1144		504	505

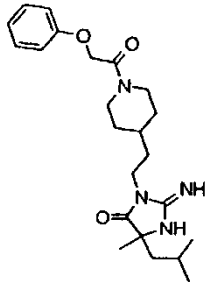
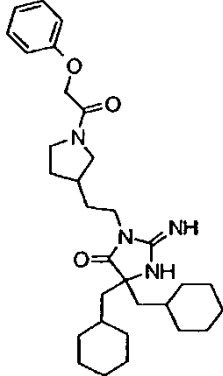
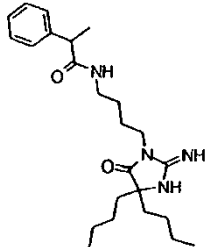
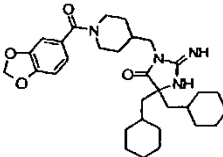
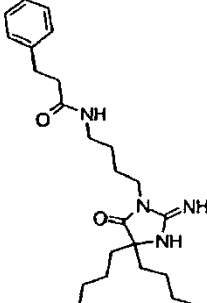
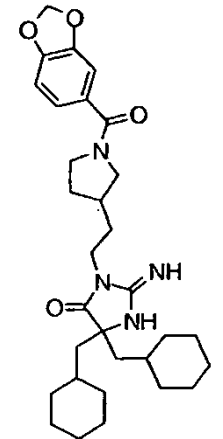
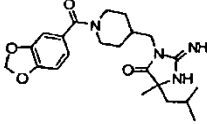
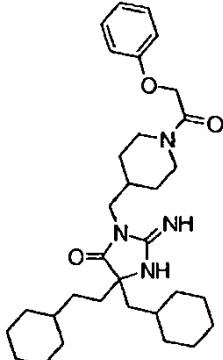
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
1042		409	410	1145		504	505
1043		410	411	1146		504	505
1044		0	411	1147		511	512
1045		410	411	1148		512	513
1046		412	413	1149		512	513

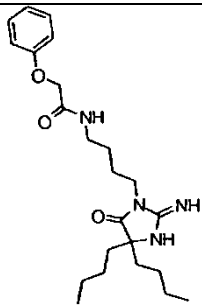
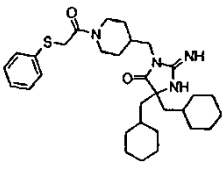
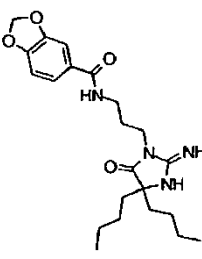
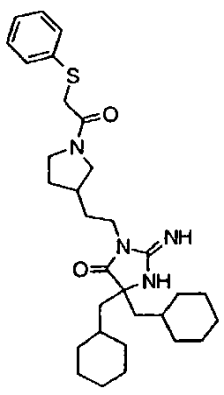
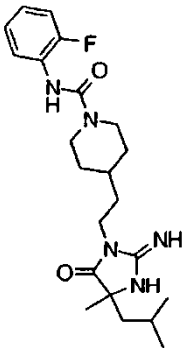
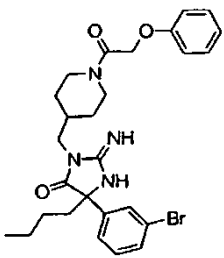
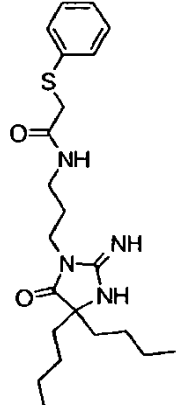
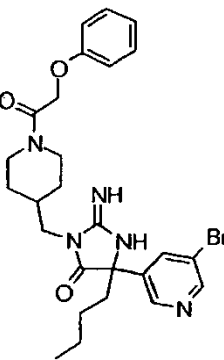
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1047		412	413	1150		520	521
1048		412	413	1151		520	521
1049		414	415	1152		520	521
1050		414	415	1153		520	521
1051		414	415	1154		522	523

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1052		414	415	1155		522	523
1053		414	415	1156		536	537
1054		414	415	1157		536	537
1055		414	415	1158		536	537

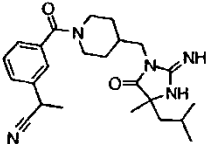
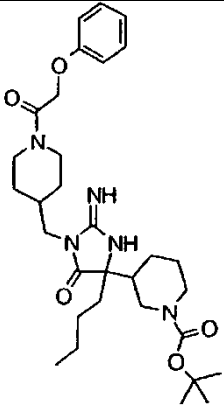
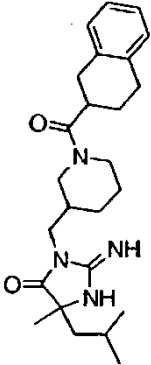
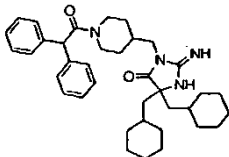
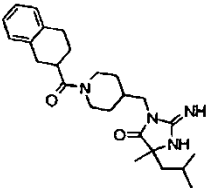
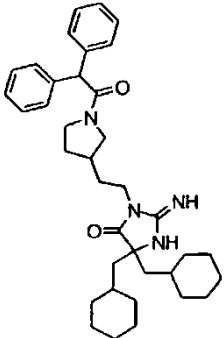
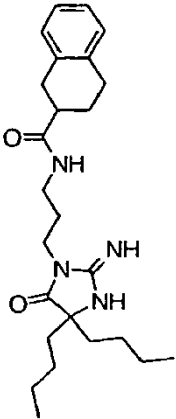
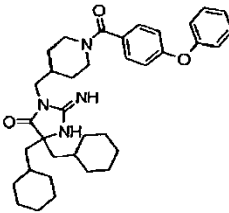
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1056		416	417	1159		538	539
1057		416	417	1160		538	539
1058		417	418	1161		540	541
1059		418	419	1162		541	542

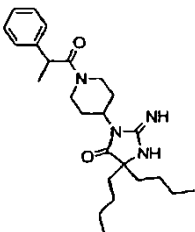
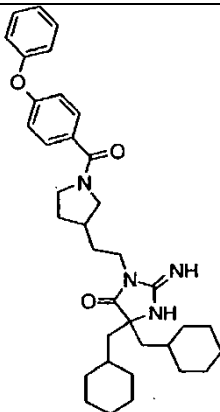
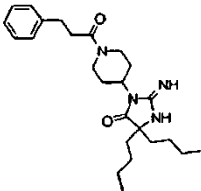
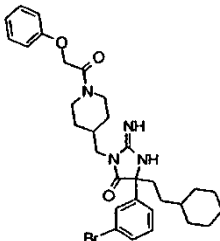
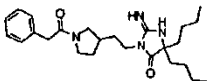
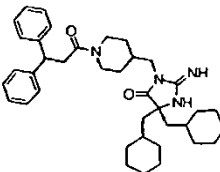
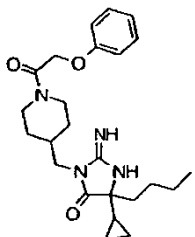
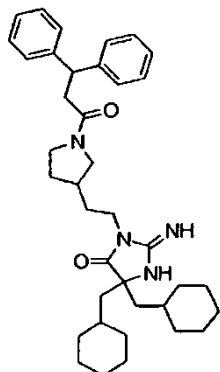
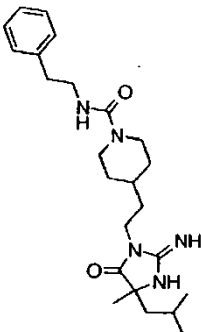
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
1060		418	419	1163		542	543
1061		418	419	1164		546	547
1062		418	419	1165		546	547
1063		418	419	1166		550	551
1064		420	421	1167		550	551

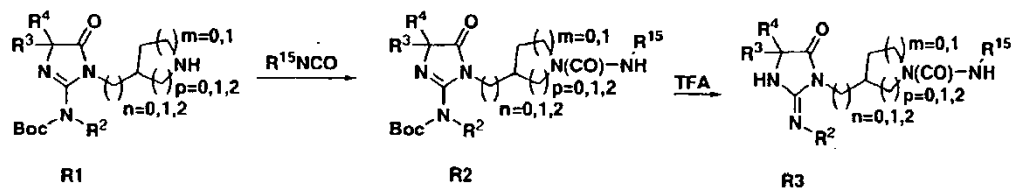
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1065		423	424	1168		569	570
1066		424	425	1169		582	583
1067		424	425	1170		582	583
1068		426	427	1171		584	585

(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
1069		426	427	1172		584	585
1070		426	427	1173		594	595
1071		426	427	1174		596	597
1072		426	427	1175		596	597
1073		427	428				

Procedimiento R



Procedimiento R, Etapa 1.

Una solución de **R**¹ (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu) (0,010 g) en acetonitrilo (0,85 ml) y dicloroetano (0,15 ml) se dispuso en un pocillo de placa de microtitulación, seguido de la adición de 0,12 ml de solución de fenilisocianato 0,5 M en dicloroetano. El pocillo se cerró y la placa se agitó durante 20 h antes de filtrar la mezcla y el sólido se lavó con acetonitrilo (0,5 ml). La solución combinada se trató con resina de trisamina (0,050 g, 6 eq., 4,23 mmoles/g) y resina de isocianato (0,067 g, 3 eq., 1,53 mmoles/g) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y la solución se evaporó dando **R2** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu y R¹⁵=Ph).

Procedimiento R, Etapa 2.

Procedimiento similar al Procedimiento Q, la Etapa 6 se usó para la transformación de **R2** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu y R¹⁵=Ph) en **R3** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu y R¹⁵=Ph).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1176		309	310	1215		419	420
1177		309	310	1216		419	420
1178		311	312	1217		421	422
1179		325	326	1218		421	422

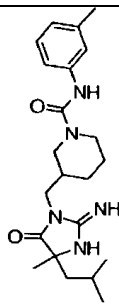
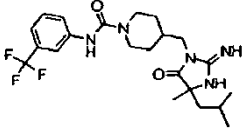
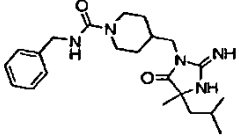
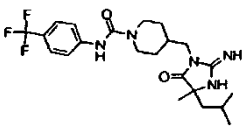
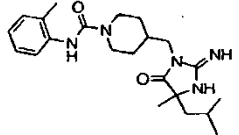
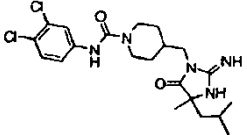
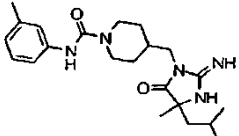
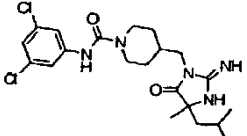
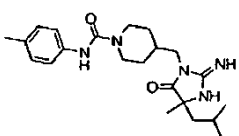
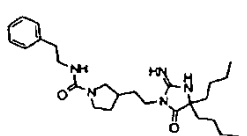
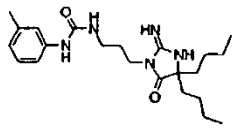
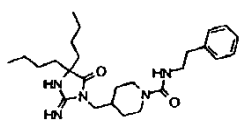
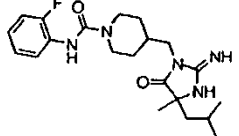
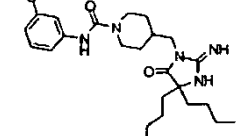
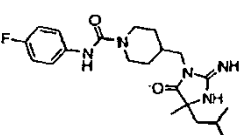
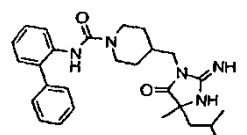
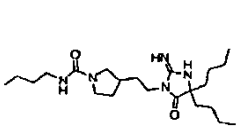
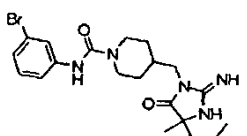
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1180		337	338	1219		425	426
1181		346	347	1220		427	428
1182		351	352	1221		427	428
1183		351	352	1222		429	430
1184		351	352	1223		429	430
1185		365	366	1224		431	432
1186		365	366	1225		431	432

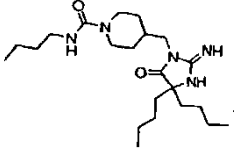
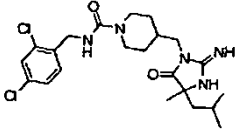
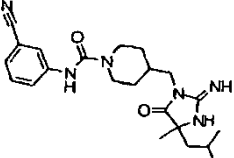
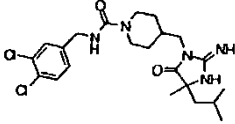
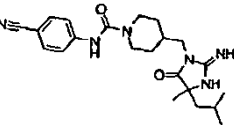
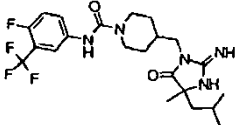
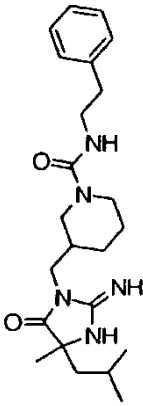
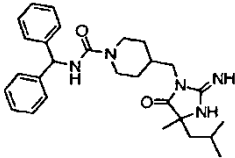
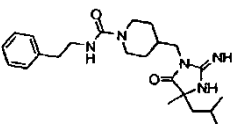
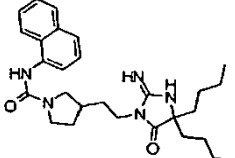
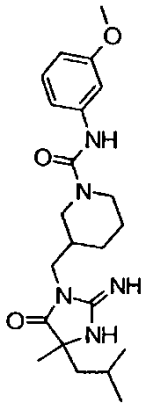
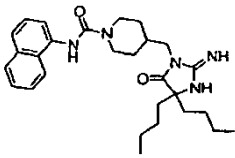
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1187		365	366	1226		433	434
1188		367	368	1227		435	436
1189		377	378	1228		441	442
1190		381	382	1229		441	442
1191		385	386	1230		441	442
1192		391	392	1231		445	446
1193		393	394	1232		449	450
1194		395	396	1233		453	454

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1195		399	400	1234		453	454
1196		399	400	1235		453	454
1197		399	400	1236		453	454
1198		399	400	1237		453	454
1199		399	400	1238		455	456
1200		401	402	1239		455	456
1201		403	404	1240		457	458
1202		403	404	1241		461	462
1203		407	408	1242		463	464

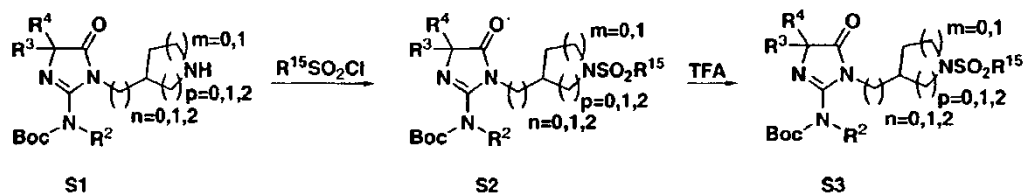
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1204		407	408	1243		467	468
1205		410	411	1244		467	468
1206		410	411	1245		471	472
1207		413	414	1246		475	476
1208		413	414	1247		477	478
1209		415	416	1248		477	478

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1210		415	416	1249		487	488
1211		415	416	1250		487	488
1212		415	416	1251		487	488
1213		417	418	1252		491	492
1214		419	420				

Procedimiento S



5 Procedimiento S, Etapa 1.

Una solución de **S1** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{Me}$; $R^4=\text{iBu}$) (0,010 g) en acetonitrilo (0,85 ml) y dicloroetano (0,15 ml) se dispuso en una placa de microtitulación, seguido de la adición de resina de DIPEA-MP (0,030 g, 4 eq) y cloruro de fenilsulfonilo en dioxano (1 M, 45 μl , 0,045 mmoles). El pocillo se tapó y se agitó durante 18 h antes de filtrarse y el residuo se lavó con acetonitrilo (0,5 ml). La solución combinada se trató con resina de trisamina (0,040 g, 6 eq., 4,23 mmoles/g) y resina de isocianato (0,060 g, 3 equiv., 1,53 mmoles/g) y se agitó durante 18 h antes de filtrar la mezcla y el disolvente se eliminó dando **S2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $R^2=\text{H}$, $R^3=\text{Me}$; $R^4=\text{iBu}$ y $R^{15}=\text{Ph}$).

Procedimiento S, Etapa 2.

Procedimiento similar al Procedimiento Q, la Etapa 6 se usó para la transformación de **S2** a **S3** (n=1, p=2, m=1, R²=H, R³=Me; R⁴=ⁱBu y R¹⁵=Ph).

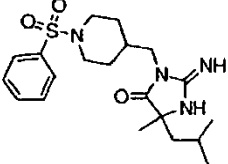
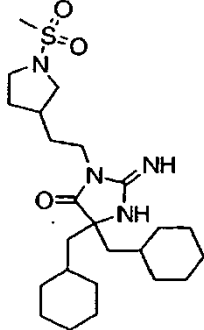
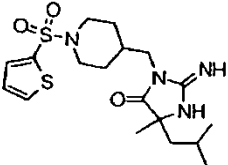
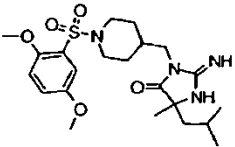
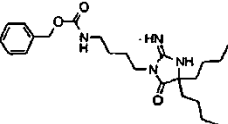
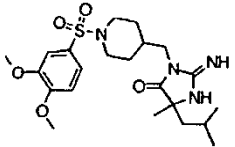
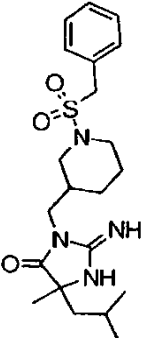
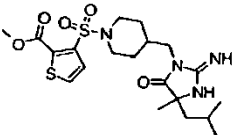
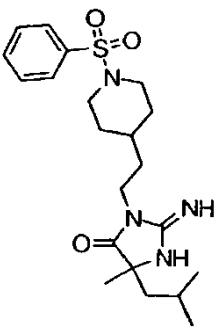
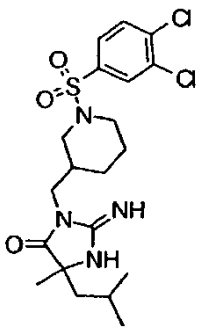
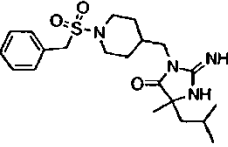
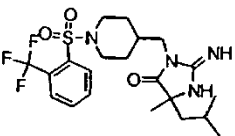
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1253		344	345	1293		448	449
1254		344	345	1294		454	455
1255		358	359	1295		456	457
1256		358	359	1296		456	457
1257		360	361	1297		458	459

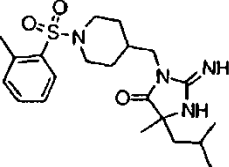
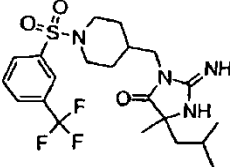
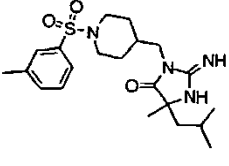
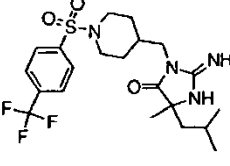
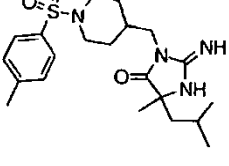
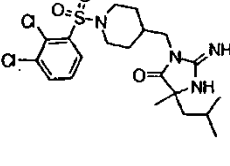
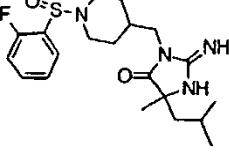
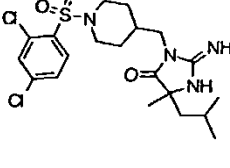
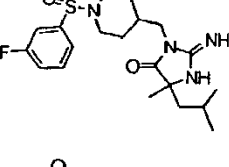
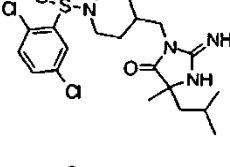
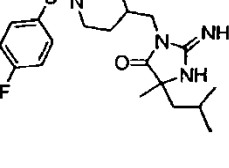
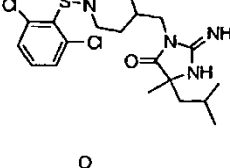
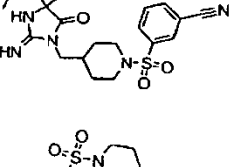
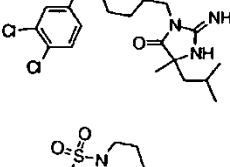
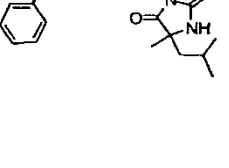
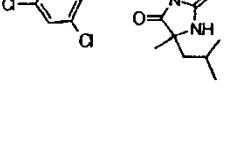
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1258		372	373	1298		458	459
1259		372	373	1299		458	459
1260		386	387	1300		462	463
1261		406	407	1301		464	465
1262		406	407	1302		466	467

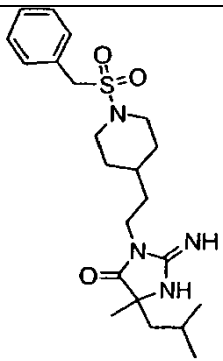
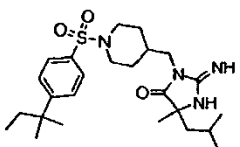
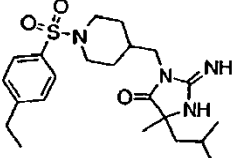
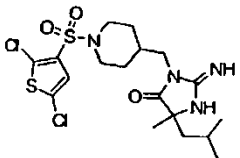
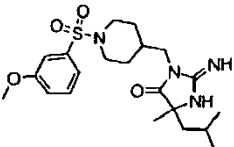
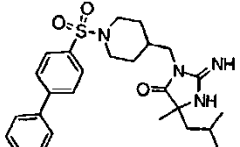
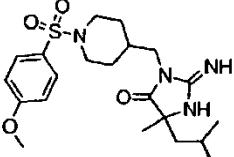
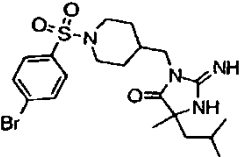
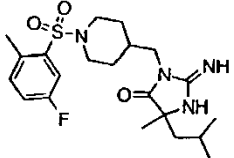
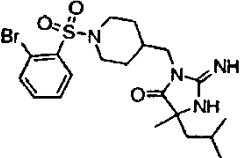
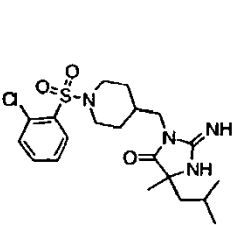
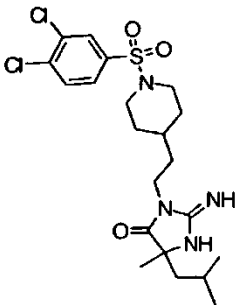
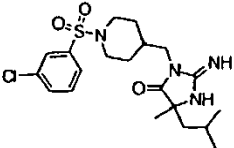
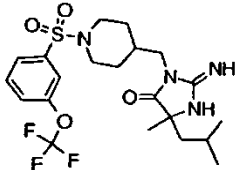
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1263		406	407	1303		466	467
1264		412	413	1304		466	467
1265		416	417	1305		466	467
1266		420	421	1306		470	471
1267		420	421	1307		474	475
1268		420	421	1308		474	475

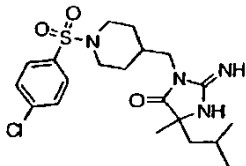
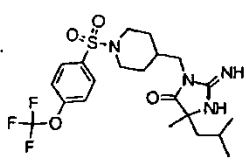
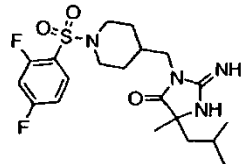
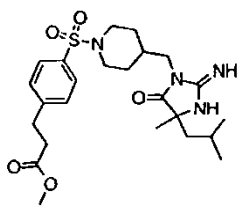
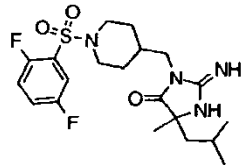
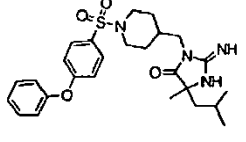
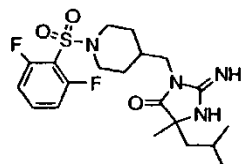
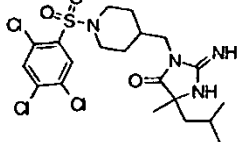
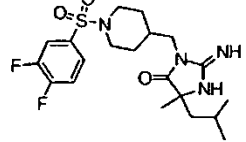
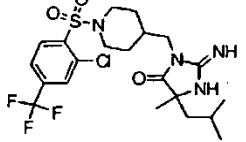
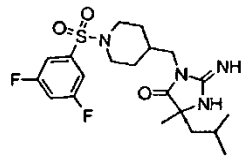
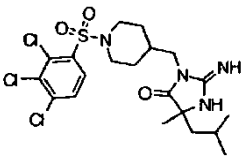
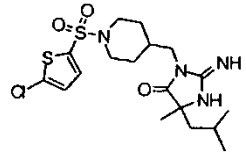
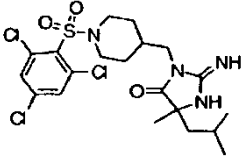
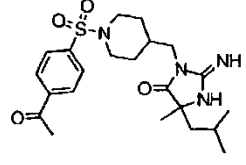
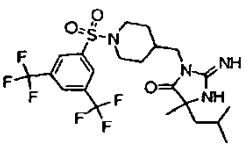
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1269		420	421	1309		474	475
1270		420	421	1310		474	475
1271		420	421	1311		474	475
1272		424	425	1312		474	475
1273		424	425	1313		474	475
1274		424	425	1314		474	475
1275		431	432	1315		474	475
1276		432	433	1316		474	475

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1277		434	435	1317		476	477
1278		434	435	1318		480	481
1279		436	437	1319		482	483
1280		436	437	1320		484	485
1281		438	439	1321		484	485
1282		440	441	1322		488	489
1283		440	441	1323		490	491

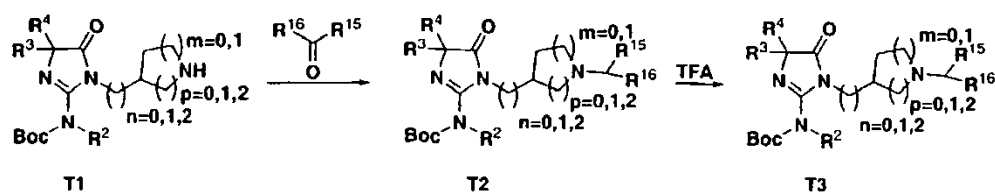
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1284		440	441	1324		490	491
1285		442	443	1325		492	493
1286		442	443	1326		498	499
1287		442	443	1327		508	509
1288		442	443	1328		508	509
1289		442	443	1329		508	509
1290		446	447	1330		508	509
1291		448	449	1331		542	543

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1292		448	449	1332		557	558

Procedimiento T



5 Procedimiento T, Etapa 1.

A un pocillo de placa de microtitulación que contenía 1 ml de solución de **T1** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; $\text{R}^4=\text{iBu}$) en DCM (0,010 g) y $\text{R}^{15}\text{C(O)R}^{16}$ (5 equiv, $\text{R}^{15}=\text{H}$, $\text{R}^{16}=\text{Ph}$) se añadió cianoborohidruro de sodio en dicloroetano (14,3 mg / ml, 2 equiv.). El pocillo se tapó y se agitó durante 20 h antes de añadir resina de MP-TsOH (100 mg, 1,29 mmoles/g) al pocillo, seguido de resina de MP-TsOH adicional (50 mg) después de 2 h. Después de agitar la mezcla durante otra 1 h, la mezcla se filtró y la resina se lavó con dicloroetano (1 ml) (3 X), luego MeOH (1 ml) (2 X). La resina se trató con amoníaco 7 N en MeOH (1 ml) durante 30 min (2X), seguido de filtración y evaporación del disolvente dando **T2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; $\text{R}^4=\text{iBu}$ y $\text{R}^{15}=\text{Ph}$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$).

Procedimiento T, Etapa 2.

Procedimiento similar al Procedimiento Q, la Etapa 6 se usó para la transformación de **T2** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; $\text{R}^4=\text{iBu}$ y $\text{R}^{15}=\text{Ph}$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$) en **T3** ($n=1$, $p=2$, $m=1$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$; $\text{R}^4=\text{iBu}$ y $\text{R}^{15}=\text{Ph}$ y $\text{R}^{16}=\text{H}$).

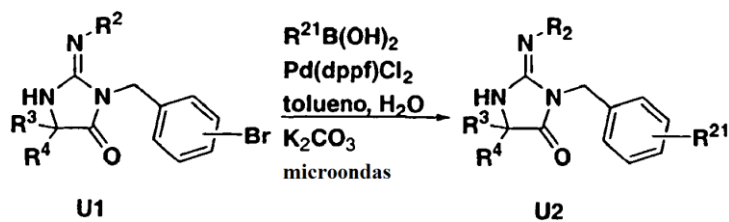
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1333		348	349	1339		384	385
1334		350	351	1340		384	385
1335		350	351	1341		400	401

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1336		356	357	1342		446	447
1337		362	363	1343		448	449
1338		370	371				

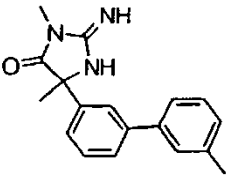
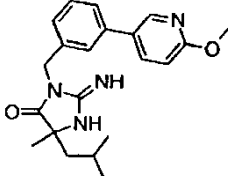
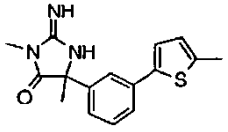
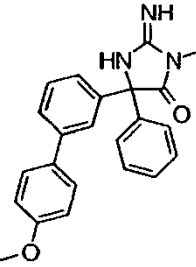
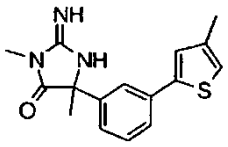
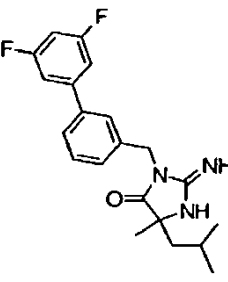
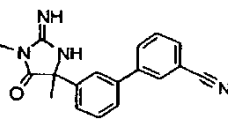
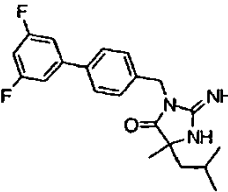
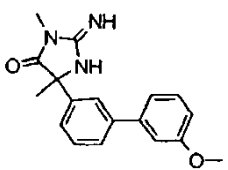
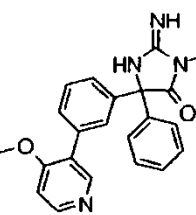
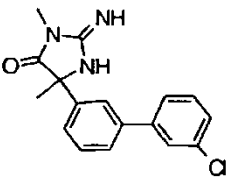
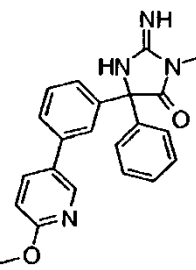
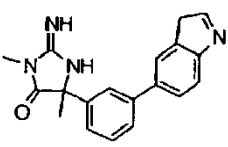
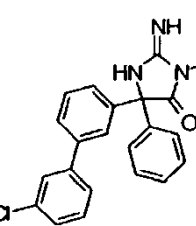
Procedimiento U



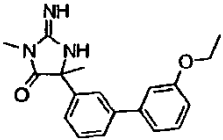
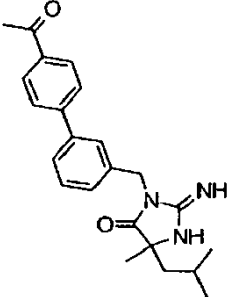
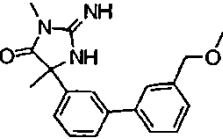
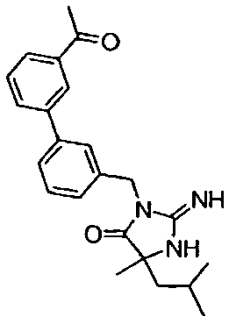
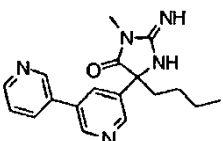
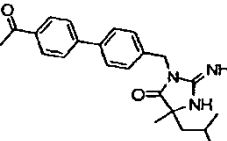
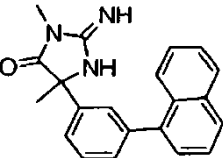
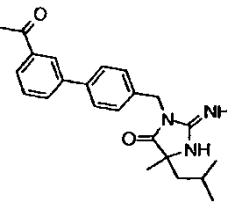
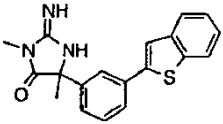
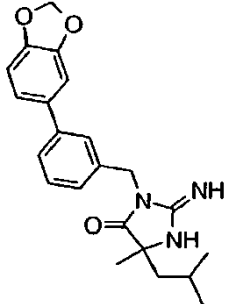
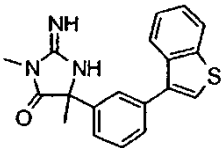
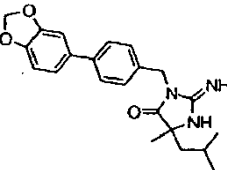
- 5 En un vial de microondas se cargó **U1** ($R^2 = H$; $R^3 = i\text{-Bu}$, $R^4 = \text{Me}$) (0,025 g) en tolueno (4 ml), se dispusieron carbonato de potasio (0,035 g), Pd(dppf)Cl_2 (0,020 g), agua (0,02 ml) y $R^{21}\text{B(OH)}_2$ ($R^{21} = m\text{-metoxifenilo}$) (3 eq.). El vial se dispuso en microondas durante 10 min a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con NaOH 2,5 N. La solución de diclorometano secada (MgSO_4) se concentró a vacío dando un residuo marrón que se purificó mediante un sistema de EM-CL prep en RP dando el producto **U2** ($R^2 = H$; $R^3 = i\text{Bu}$; $R^4 = \text{Me}$; $R^{21} = m\text{-metoxifenilo}$).
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1344		279	280	1381		365	366
1345		285	286	1382		365	366

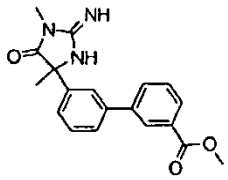
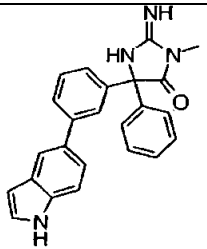
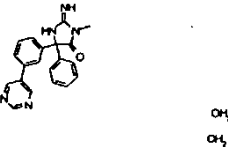
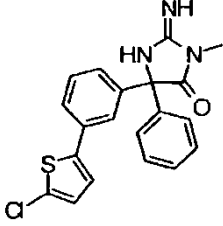
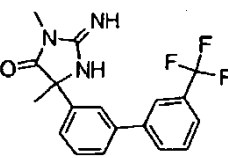
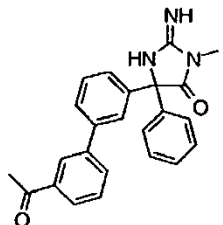
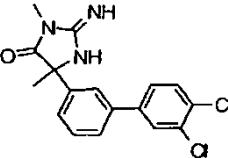
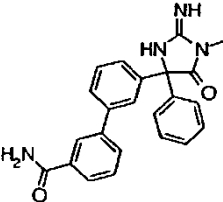
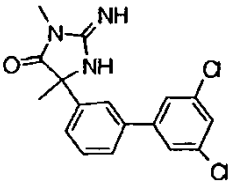
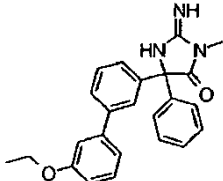
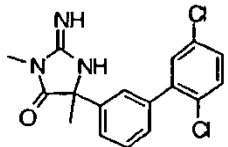
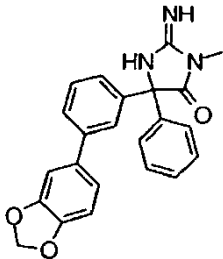
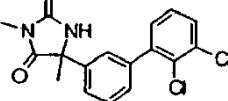
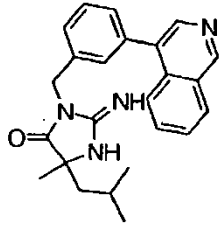
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1346		293	294	1383		366	367
1347		299	300	1384		371	372
1348		299	300	1385		371	372
1349		304	305	1386		371	372
1350		309	310	1387		372	373
1351		313	314	1388		372	373
1352		318	319	1389		375	376

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1353		323	324	1390		377	378
1354		323	324	1391		377	378
1355		323	324	1392		377	378
1356		329	330	1393		377	378
1357		335	336	1394		379	380
1358		335	336	1395		379	380

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1359		337	338	1396		380	381
1360		343	344	1397		381	382
1361		347	348	1398		383	384
1362		347	348	1399		384	385
1363		347	348	1400		385	386
1364		347	348	1401		385	386
1365		347	348	1402		386	387

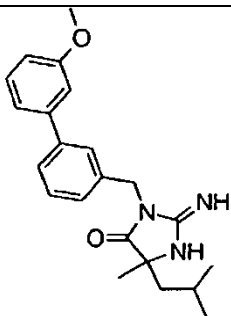
(continuación)

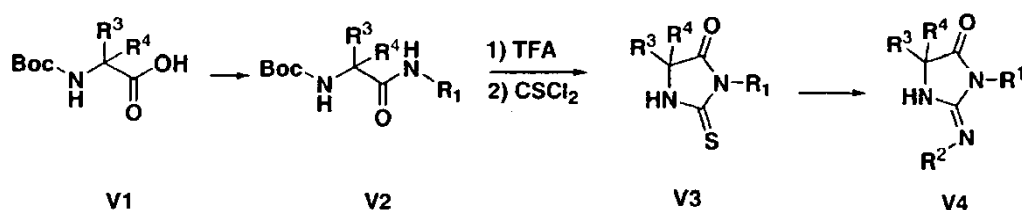
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1366		349	350	1403		387	388
1367		349	350	1404		389	390
1368		350	351	1405		389	390
1369		351	352	1406		392	393
1370		352	353	1407		395	396
1371		357	358	1408		403	404
1372		359	360	1409		403	404

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1373		360	361	1410		405	406
1374		360	361	1411		406	407
1375		360	361	1412		413	414
1376		360	361	1413		419	420
1377		360	361	1414		497	498
1378		360	361	1415		398	TBD
1379		365	366	1416		399	TBD

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1380		365	366				

Procedimiento V**5 Procedimiento V, Etapa 1:**

El compuesto **V1** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) (14,76 mmoles), EDCI (14,76 mmoles), HOAt (14,76 mmoles) y DIEA (14,76 mmoles) se mezclaron con 36 ml de DCM. Esta mezcla se agitó a TA durante 15 min antes de añadir 3-clorobencilamina. Después de agitar la solución de reacción a TA durante la noche, se lavó con carbonato sódico (3X), agua, HCl 1 N (4 X) y bicarbonato sódico ac y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida dando el producto de amida **V2** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$).

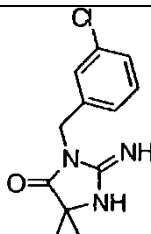
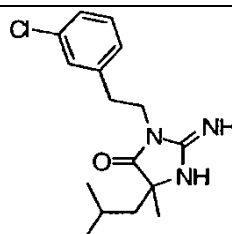
Procedimiento V, Etapa 2

El compuesto **V2** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) (8,33 mmoles) se disolvió en 35 ml de DCM anhidro y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió gota a gota tiofosgeno (9,16 mmoles) en 10 ml de DCM bajo N_2 , seguido de la adición de DIEA (11,96 mmoles). La solución se agitó en baño de hielo durante 0,5 h antes de lavar la mezcla de reacción con bicarbonato sódico saturado (3 X), salmuera y secarse sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano dando la tiohidantoína **V3** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$).

Procedimiento V, Etapa 3:

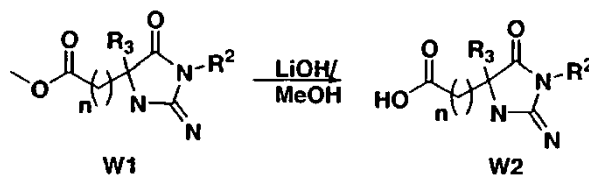
La tiohidantoína **V3** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) se trató con hidroperóxido de t-butilo e hidróxido de amonio en MeOH a TA durante 48 h dando el compuesto **V4** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$).

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1417		251	252	1420		307	308

(continuación)

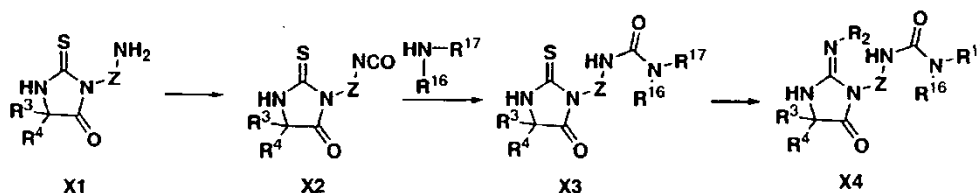
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1418		265	266	1421		357	358
1419		293	294	1422		371	372

Procedimiento W

- 5 El compuesto **W1** obtenido usando el Procedimiento A ($n=1$, $R^2=m\text{-Cl-Bn}$, $R^3=\text{Me}$) se hidrolizó a **W2** ($n=1$, $R^2=m\text{-Cl-Bn}$, $R^3=\text{Me}$) usando dos equivalentes de LiOH en MeOH.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de modo similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1423		295	296	1426		411	412
1424		311	312	1427		425	426
1425		325	326				

Procedimiento X

(En el esquema, $-\text{Z}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-$ es equivalente a R^1 sustituido con R^{21} , o R^1 sustituido con alquil- R^{22} , en la que R^{21} y R^{22} son $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ y R^{15} es H, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarilen, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arilen, heteroarilen, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

Procedimiento X, Etapa 1:

A una mezcla de la amina **X1** obtenida usando el Procedimiento L ($\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (10 mg) en DCM y NaHCO_3 sat. (1:1 en volumen) se añadió trifosgeno (0,33 eq) a t.a. La solución se agitó vigorosamente durante 40 minutos antes de separar la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución orgánica se evaporó dando el compuesto **X2** ($\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

Procedimiento X, Etapa 2:

El compuesto **X3** ($\text{R}^{15} = \text{H}$; $\text{R}^{16} = \text{ciclopropilmetilo}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) se preparó a partir de **X2** ($\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) usando un procedimiento similar al Procedimiento M, Etapa 1.

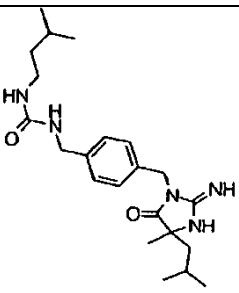
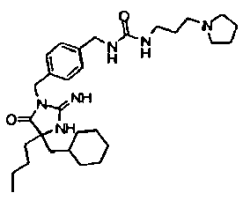
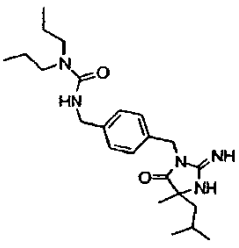
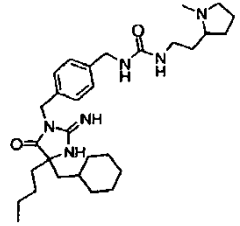
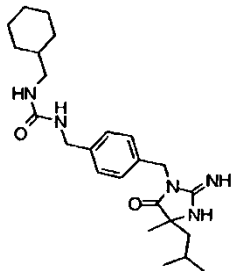
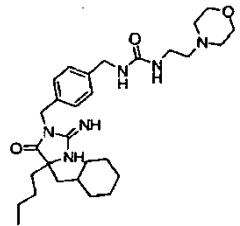
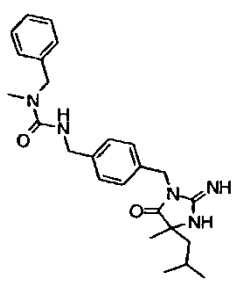
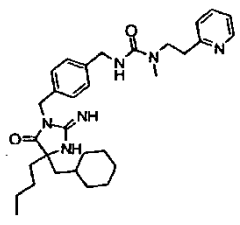
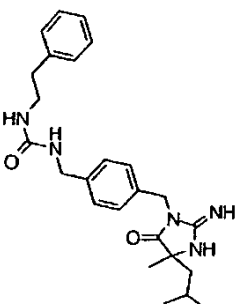
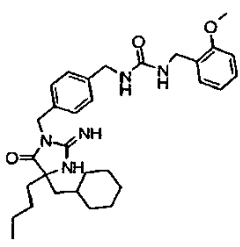
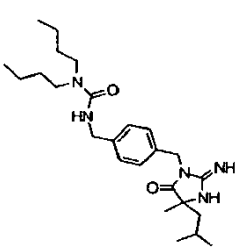
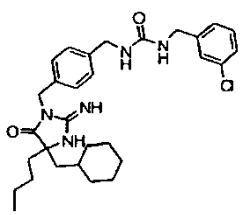
Procedimiento X, Etapa 3:

El compuesto **X4** ($\text{R}^{16} = \text{H}$; $\text{R}^{17} = \text{ciclopropilmetilo}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) se preparó a partir de **X3** ($\text{R}^{16} = \text{H}$; $\text{R}^{17} = \text{ciclopropilmetilo}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = i\text{-Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) usando un procedimiento similar al Procedimiento A Etapa 3. RMN (CD_3OD) δ 7,25, s, 4H; δ 4,8, m, 2H; δ 4,25, s, 2H; δ 2,9, m, 2H; δ 1,68, m, 2H; δ 1,44, m, 1H; δ 1,36, s, 3H; δ 0,9, m, 1H; δ 0,82, m, 3H; δ 0,66, m, 3H; δ 0,4, m, 2H; δ 0,12, m, 2H. ES_EM-CL (m/e) 386,1.

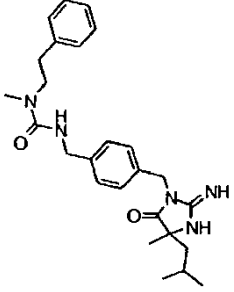
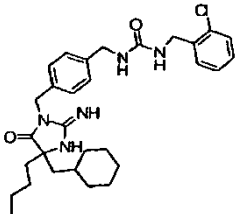
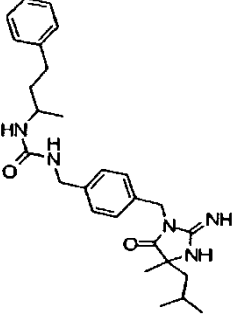
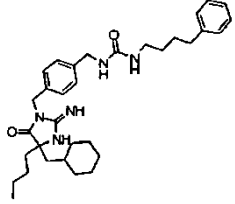
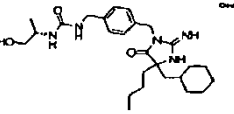
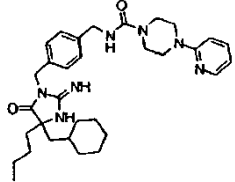
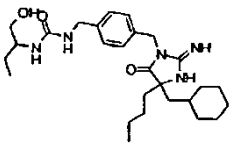
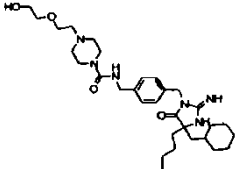
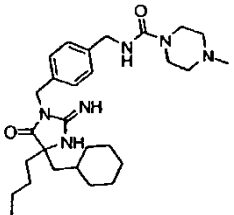
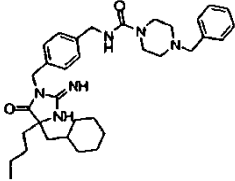
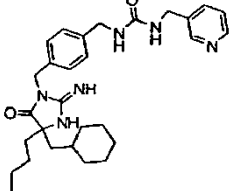
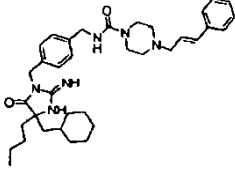
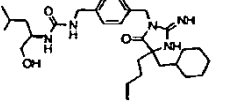
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1428		385	386	1443		518	519
1429		401	402	1444		518	519

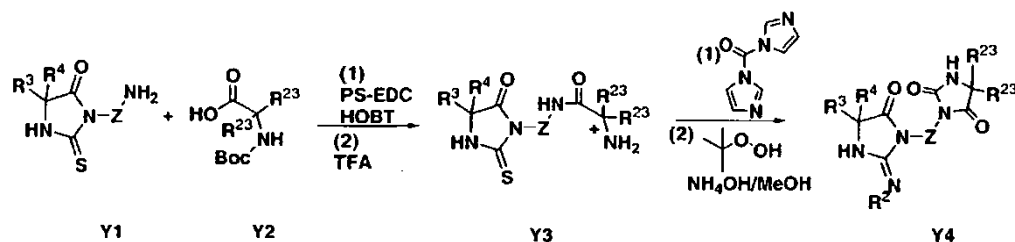
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1430		401	402	1445		524	525
1431		415	416	1446		524	525
1432		427	428	1447		526	527
1433		435	436	1448		532	533
1434		435	436	1449		533	534
1435		443	444	1450		537	538

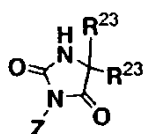
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1436		449	450	1451		537	538
1437		463	464	1452		545	546
1438		471	472	1453		559	560
1439		485	486	1454		570	571
1440		496	497	1455		572	573
1441		504	505	1456		598	599
1442		513	514				

Procedimiento Y



(En el esquema,



- 5 - es equivalente a R¹ sustituido con R²¹, o R¹ sustituido con alquil-R²², en la que R²¹ y R²² son -N(R¹⁵)-C(O)-N(R¹⁶)(R¹⁷) y R¹⁵ y R¹⁶ forman un anillo como se ha definido anteriormente, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarilen, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arilen, heteroarilen, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

10 **Procedimiento Y, Etapa 1:**

- La mezcla de reacción del compuesto **Y1** obtenida del Procedimiento L (R³ = Me; R⁴ = i-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-) (0,1639 mmoles), **Y2** (R²³ = H; R²³ = Pr) (0,1967 mmoles), resina de PS-EDC (0,4917 mmoles) y HOBT (0,2459 mmoles) en 3,5 ml de mezcla de THF, MeCN y DMF (1:1:0,3) se agitó durante la noche a TA antes de añadir 6 eq de resina de PS-trisamina, 3 eq de resina de PS-isocianato. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con THF, DCM y MeOH. El filtrado combinado se evaporó y el producto en bruto se trató con 40 % de TFA en DCM durante 40 min antes de evaporar el disolvente y el residuo se purificó sobre sistema de RP-HPLC dando el producto **Y3** (R³ = Me; R⁴ = i-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-, R²³ = H; R²³ = Pr).

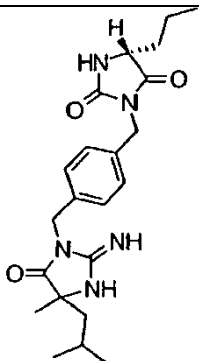
Procedimiento Y, Etapa 2:

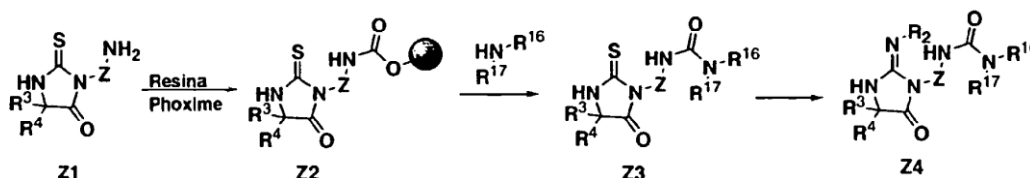
- La solución de reacción de **Y3** (R³ = Me; R⁴ = i-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-, R²³ = H; R²³ = Pr) (0,030 mmoles), carbonildiimidazol (0,032 mmoles) y DIEA (0,09 mmoles) en 0,5 ml de DCM se agitó durante el fin de semana a TA. Entonces, el bruto se purificó sobre columna inversa dando el producto de tiohidantoína que se convirtió en **Y4** (R² = H; R³ = Me; R⁴ = i-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂)-, R²³ = H; R²³ = Pr).

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	M W	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1457		413	414	1459		427	428

(continuación)

Nº	Estructura	M W	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1458		413	414				

Procedimiento Z

- 5 (En el esquema, $-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})-$ es equivalente a R^1 sustituido con R^{21} , o R^1 sustituido con alquil- R^{22} , en la que R^{21} y R^{22} son $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$ y R^{15} es H, y en la que Z es alquilen-arileneno, alquilen-arilen-alquilen, alquilen-heteroarilen, alquilen-heteroarilen-alquilen, alquilen-cicloalquilen, alquilen-cicloalquilen-alquilen, alquilen-heterocicloalquilen, alquilen-heterocicloalquilen-alquilen, arileno, heteroarileno, cicloalquilen o heterocicloalquilen opcionalmente sustituido)

10 Procedimiento Z, Etapa 1:

A la solución de la resina Phoxime™ (1,23 mmoles/g) en DCM se añadió la amina **Z1** obtenida del Procedimiento L ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (2 eq). La mezcla se agitó durante la noche antes de filtrar la resina y se lavó con DCM, MeOH, THF (3 ciclos), luego DCM (x2), se secó a vacío para conseguir la resina **Z2** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

15 Procedimiento Z, Etapa 2:

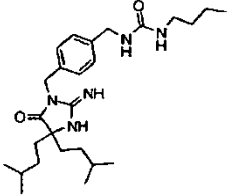
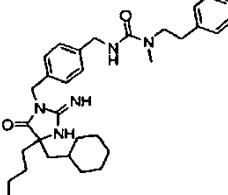
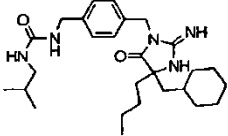
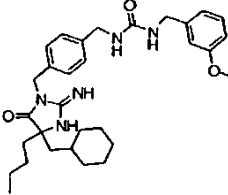
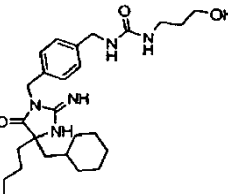
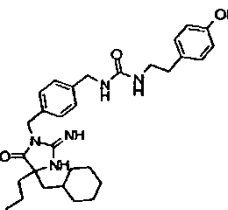
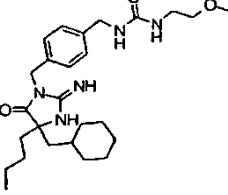
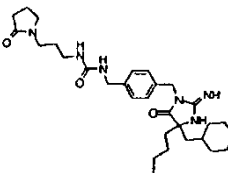
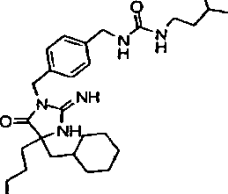
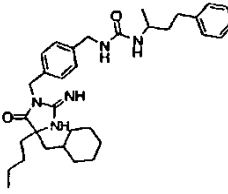
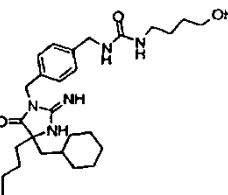
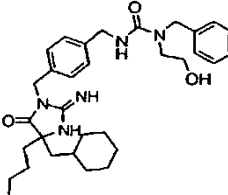
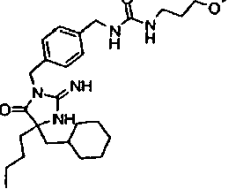
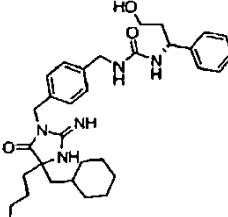
A la resina **Z2** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$), hinchada en DCM, en tolueno se añadió N-metilbencilamina (4 eq). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante la noche antes de añadir resina de MP-TSOH (1,3 mmoles/g, 12 eq). La mezcla se agitó durante 1,5 horas, la solución se filtró y la resina se lavó con DCM y MeOH. La solución combinada orgánica se concentró a vacío para obtener **Z3** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$).

20

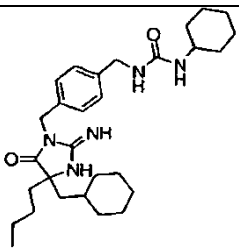
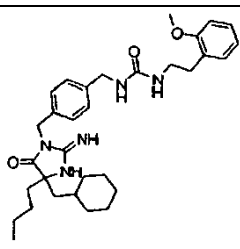
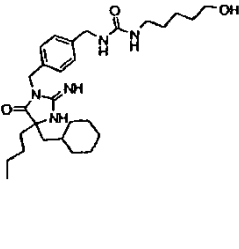
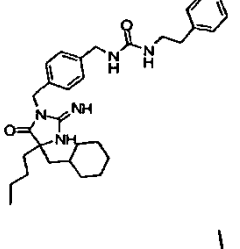
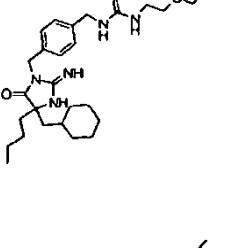
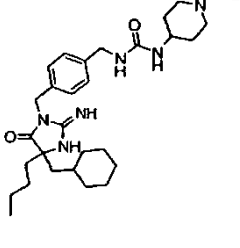
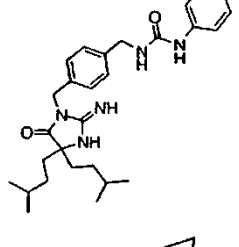
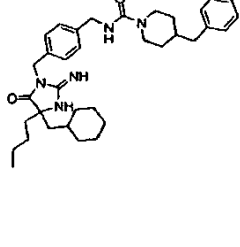
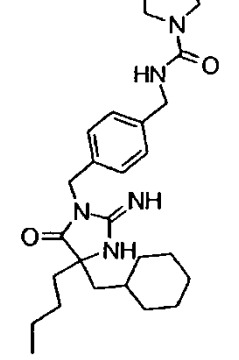
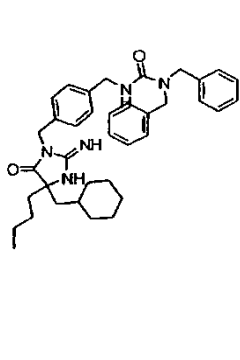
Procedimiento Z, Etapa 3:

El compuesto **Z4** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$) se generó a partir de **Z3** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{Bu}$; Z = para- $(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$) usando un procedimiento similar al Procedimiento A Etapa 3.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1460		457	458	1474		531	532
1461		469	470	1475		533	534
1462		471	472	1476		533	534
1463		471	472	1477		538	539
1464		483	484	1478		545	546
1465		485	486	1479		547	548
1466		485	486	1480		547	548

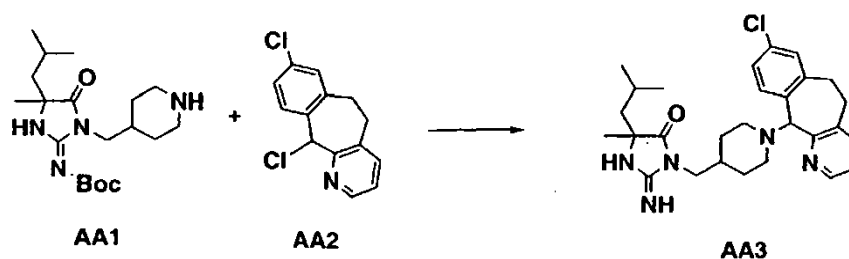
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1467		495	496	1481		547	548
1468		499	500	1482		551	552
1469		501	502	1483		568	569
1470		507	508	1484		571	572
1471		509	510	1485		593	594

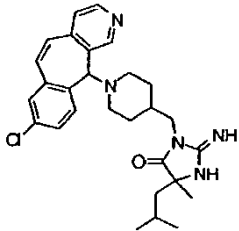
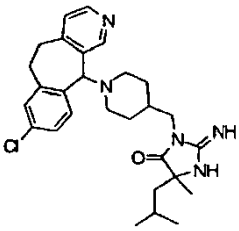
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
1472		517	518	1486		596	597
1473		517	518	1487		607	608
1488		364	365				
1489		377	377				
1490		513	514				

Procedimiento AA

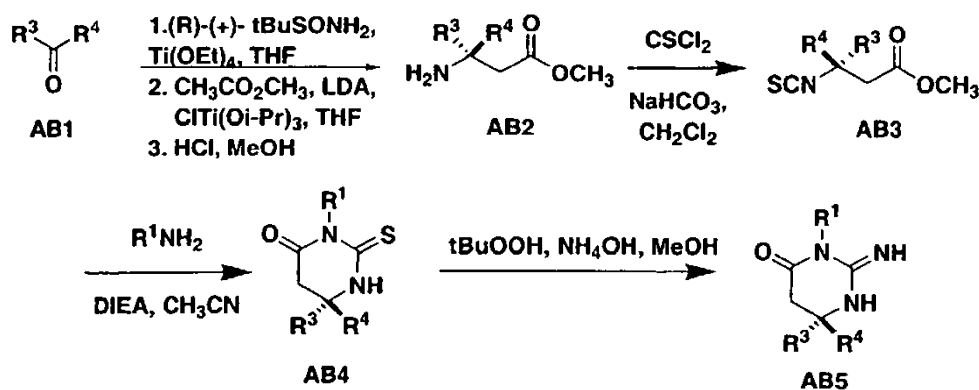


Se hizo reaccionar 8,11-dicloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina (**AA2**) (18 mg) con **AA1**, obtenido del Procedimiento Q, y diisopropiletilamina (14 ul) en acetonitrilo (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se colocó sobre una placa de gel de sílice preparativa y se eluyó con hexano: acetato de etilo 3:1 dando el producto deseado que se trató con 40 % de TFA. La evaporación del disolvente seguido de purificación proporcionó el compuesto **AA3**.

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	Obs m/e
187		491	492	188		493	494

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar.

Procedimiento AB



Procedimiento AB, Etapa 1:

A una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,0 g, 8,3 mmoles, 1 eq) y **AB1** ($R^3=Ph$, $R^4=n-Bu$) (3 ml, 9,1 mmoles, 1,1 eq) en THF anhidro (30 ml) a temperatura ambiente se añadió $Ti(OEt)_4$ (7 ml, 17 mmoles, 2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 30 ml de salmuera bajo agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano/ Et_2O (5:1) dando 1,9 g (85 %) de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentiliden)propano-2-sulfinamida. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,91 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,95 (m, 3H). EM (ESI): $MH^+ = 265,9$. HPLC $t_R = 7,24$, 7,58 min (E/Z = 5,5:1).

A una solución de acetato de metilo (0,6 ml, 6,9 mmoles, 2 eq) en THF (5 ml) se añadió gota a gota LDA (2 M en heptano/THF, 3,4 ml, 6,9 mmoles, 2 eq) mediante una jeringuilla a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min se añadió gota a gota una solución de $CITi(Oi-Pr)_3$ (1,8 ml, 7,6 mmoles, 2,2 eq) en THF (5 ml). Después de agitar durante otros 30 min se añadió gota a gota una solución de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentiliden)propano-2-sulfinamida (0,9 g, 3,4 mmoles, 1 eq) en THF (2 ml) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y la CCF mostró que no quedaba material de partida. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 eq) y la suspensión se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se repartió entonces entre H_2O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron dando 1,1 g de un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice usando 50 % de EtOAc/hexanos como eluyente dio 0,8 g (76 %) de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3-fenilheptanoato de metilo como un aceite amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,15-7,07 (m, 5H), 3,35 (s, 1H), 3,19 (dd, $J=16$, 5,6Hz, 1H), 3,01 (dd, $J=15,8$, 5,5Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), 0,89 (m, 3H). EM (ESI): $MH^+ = 339,9$. HPLC $t_R = 7,50$, 7,6 min (E/Z = 1,5:1).

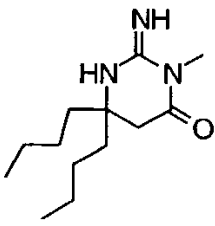
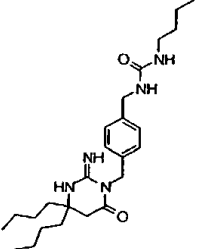
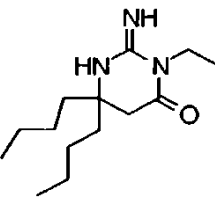
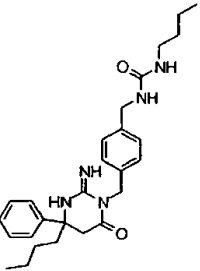
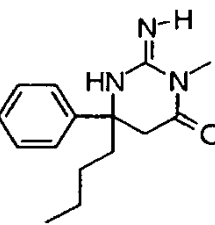
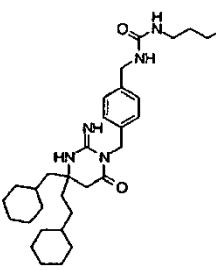
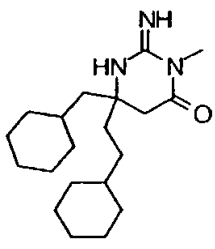
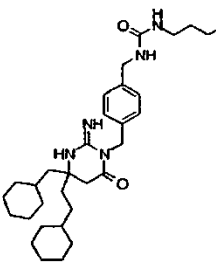
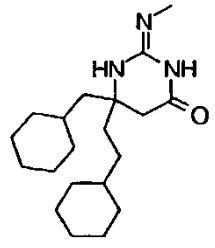
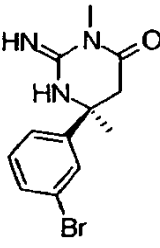
A una solución de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3-fenilheptanoato de metilo (0,4 g, 1,1 mmoles) en 12 ml de MeOH se añadieron 16 ml de HCl 4 N/dioxano. Después de agitar durante 30 min, los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se redisolvió en MeOH (6 ml), se agitó durante 5 min y se evaporó de nuevo proporcionando 0,30 g (97 %) de **AB2** ($R^3=Ph$, $R^4=n-Bu$) como un sólido amarillo. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9,01 (s a, 2H), 7,37-7,12 (m, 5H), 3,64 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,1 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,7 (m, 3H). EM (ESI): $MH^+ =$

235,9. HPLC t_R = 4,72 min.

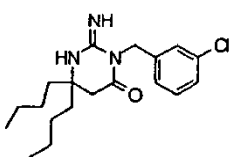
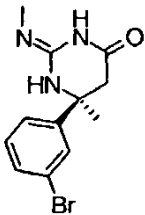
Procedimiento AB, Etapa 2:

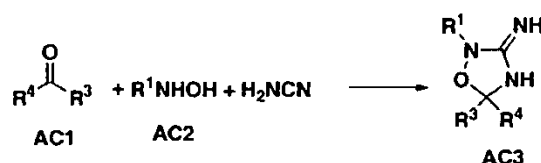
5 El tratamiento del compuesto **AB2** (R^3 =Ph, R^4 =n-butilo) con tiofosgeno en CH_2Cl_2 en presencia de $NaHCO_3$ acuoso a 0 °C genera isotiocianato **AB3** (R^3 =Ph, R^4 =n-butilo) que se convirtió en el producto final usando un procedimiento similar al Procedimiento A Etapa 2 y Procedimiento A Etapa 3 dando el producto **AB5** (R^3 =Ph, R^4 =n-butilo, R^1 =Me). RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10,4 (s a, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 3,23 (dd, J = 16, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,8 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,1-1,0 (m, 4H), 0,99 (m, 3H). EM (ESI): MH^+ = 260,2. HPLC t_R = 5,09 min.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

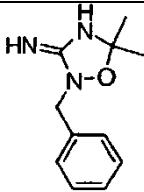
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	Obs m/e
189		239	240	195		443	444
190		253	254	196		463	464
191		259	260	197		537	538
192		333	334	198		537	538
193		333	334	199		295	296

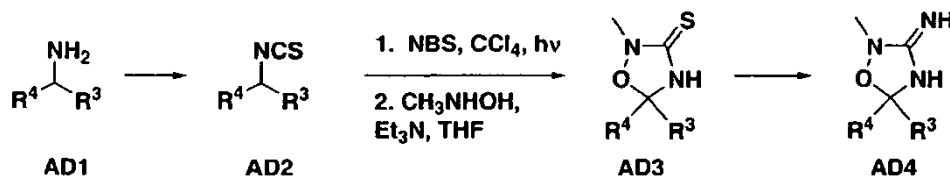
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	Obs m/e
194		349	350	200		295	296

Procedimiento AC

- 5 La síntesis se adaptó de un procedimiento de Hull, R. y col., J. Chem. Soc. 1963, 6028-6033. Así, a una solución de **AC2** (R¹=bencilo) (0,72 g, 5,9 mmoles) en **AC1** (R⁴=Me, R³=Me) (1,4 ml) se añadió una solución acuosa al 50 % de cianamida (0,31 ml, 8,0 mmoles). La reacción se calentó con agitación a reflujo (-40 °C) durante 0,5 h, luego se enfrió a 25 °C y se agitó durante 16 h adicionales. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre éter y H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna usando 5-10 % de CH₃OH/CH₂Cl₂ como eluyente seguido de HPLC preparativa de fase inversa dando 0,15 g (8,0 %) de **AC3** (R¹=bencilo, R⁴=Me y R³=Me) como un sólido blanco. RMN ¹H (CH₃OH, 300 MHz): δ 7,35-7,33 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 1,46 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 157,8, 135,6, 129,1, 128,5, 127,9, 104,2, 59,6, 28,8. EM (ESI) m/e 206,1 (M+H)⁺.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
201		205	206

Procedimiento AD**Procedimiento AD, Etapa 1:**

Se preparó **AD₂** (R³=Ph, R⁴=*t*-butilo) a partir de **AD1** usando un procedimiento similar al Procedimiento **AB**, Etapa 2.

Procedimiento AD, Etapa 2:

- 20 La síntesis se adaptó de un procedimiento de Hussein, A. Q. y col., Chem. Ber. 1979, 112, 1948-1955. Así, a una mezcla de **AD2** (R³=Ph, R⁴=*tert*-butilo) (0,56 g, 2,7 mmoles) y perlas en ebullición en CCl₄ (25 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (0,49 g, 2,7 mmoles). La mezcla se irradió con una fuente de luz de 200 vatios durante 1 h. La reacción se enfrió, el sólido se separó por filtración y los volátiles se eliminaron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5 % de EtOAc/hexano dio 0,57 g (73 %) de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropil)benceno como un polvo beis. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,63-7,61 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 1,17 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 139,1, 129,0, 128,9, 128,6, 127,5, 91,2, 45,6, 26,6. EM (ESI) m/e 284,9 (M+H)⁺.
- 25

A una solución de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropil)benceno (0,13 g, 0,47 mmoles) y la sal de clorhidrato de *N*-metilhidroxilamina (0,047 g, 0,57 mmoles) en THF (3 ml) se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,32 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando CH₃OH/CH₂Cl₂ como eluyente dando 0,050 g (42 %) de **AD3** (R³=Ph, R⁴=terc-butilo) como un sólido vítreo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35-7,26 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); EM (ESI) *m/e* 251,1 (M+H)⁺.

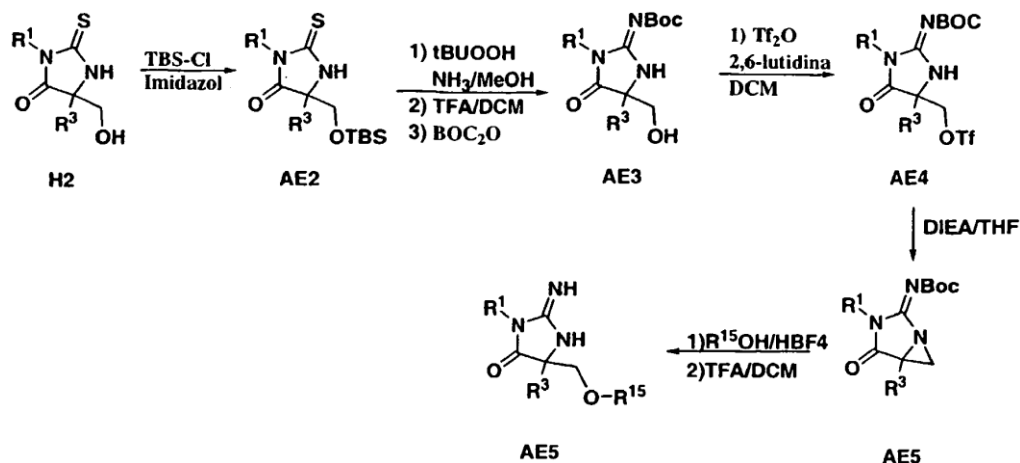
Procedimiento AD, Etapa 2:

A una solución de **AD3** (R³=Ph, R⁴=terc-butilo) (0,065 g, 0,26 mmoles) en CH₃OH (5 ml) a 0 °C se añadió una solución de amoníaco acuoso (2 ml), seguido de una solución acuosa al 70 % de hidróperóxido de *t*-butilo (2 ml). La reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa dando 2,0 mg (2,2 %) de **AD4** (R³=Ph, R⁴=terc-butilo) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); EM (ESI) *m/e* 234,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
202		213	214	204		309	310
203		233	234				

Procedimiento AE



Procedimiento AE, Etapa 1:

Se añadieron TBDMS-Cl (5,3 g, 35,19 mmoles) e imidazol (2,4 g, 35,19 mmoles) a una suspensión de **H2** (R¹=Me, R³=ciclohexilmetilo) (8,2 g, 31,99 mmoles) en 220 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con 1200 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado 3X y salmuera 3X, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro dando 12 g de **AE2** (R¹=Me, R³=ciclohexilmetilo), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Procedimiento AE, Etapa 2:

Se convirtió **AE2** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$; 12 gramos en bruto) en iminohidantoína usando condiciones similares al Procedimiento A Etapa 3, que se trató posteriormente con 75 % de TFA en DCM a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a vacío dando 13,6 g de un producto que se hizo reaccionar con anhídrido de Boc dando 5,8 g de **AE3** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$) después de purificación en columna.

Procedimiento AE, Etapa 3:

Se obtuvo **AE4** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$) (8,2 g) a partir de **AE3** (5,8 g) según la Etapa 4 del Procedimiento H.

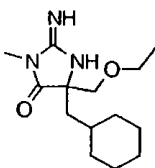
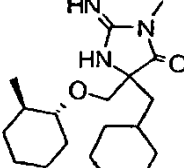
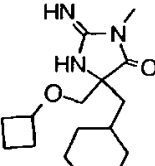
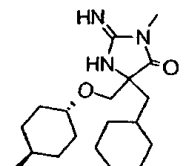
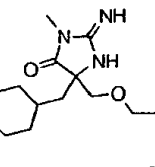
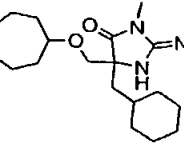
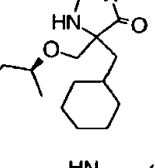
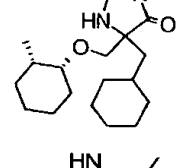
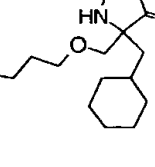
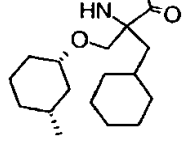
Procedimiento AE, Etapa 4:

A una solución de **AE4** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$) (3,95 g, 8,38 mmoles) en THF anhidro (98 ml) se añadió diisopropiletilamina (7 ml, 40 mmoles). La reacción se agitó bajo N_2 (gas) a temperatura ambiente. Después de 5,5 h, la reacción se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 0 al 75 % de acetato de etilo en hexano proporcionando **AE5** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$) (2,48 g, 92 %).

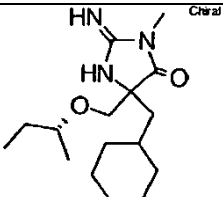
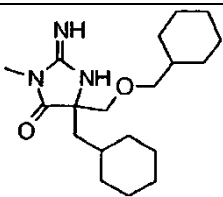
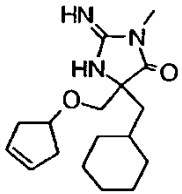
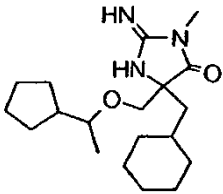
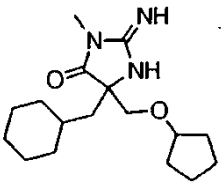
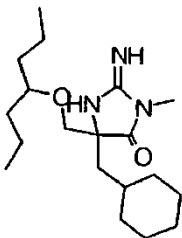
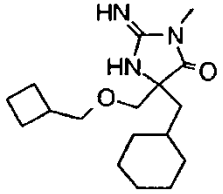
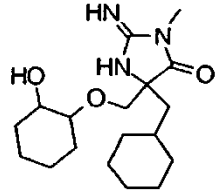
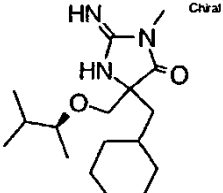
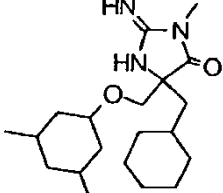
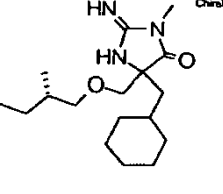
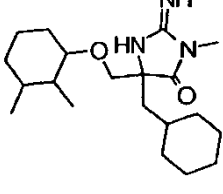
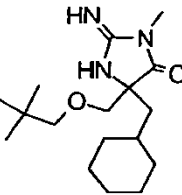
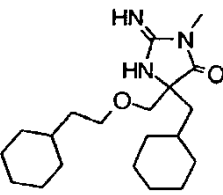
Procedimiento AE, Etapa 4:

A una solución de $R^{15}OH$ ($R^{15}=ciclobutilo$) (10 μl) y HBF_4 (1 equiv) en cloruro de metileno anhidro (0,5 ml) se añadió una solución de **AE5** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$) (20 mg, 0,062 mmoles) en cloruro de metileno (0,5 ml). La reacción se agitó durante la noche a ta. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla de reacción y la solución se agitó durante 1 h a ta. La reacción se concentró y el material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa/EM eluyendo con un gradiente de 7 min del 5 al 95 % de CH_3CN en H_2O con 0,1 % de ácido fórmico proporcionando **AE5** ($R^1=Me$, $R^3=ciclohexilmetilo$, $R^{15}=ciclobutilo$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
205		267	268	226		335	336
206		293	294	227		335	336
207		295	296	228		335	336
208		295	296	229		335	336
209		295	296	230		335	336

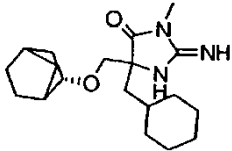
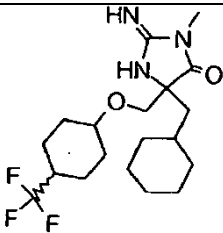
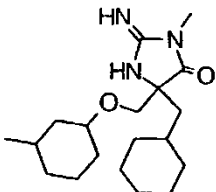
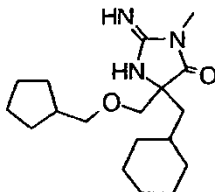
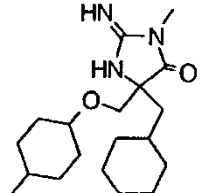
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
210		295	296	231		335	336
211		305	306	232		335	336
212		307	308	233		337	338
213		307	308	234		337	338
214		309	310	235		349	350
215		309	310	236		349	350
216		309	310	237		349	350

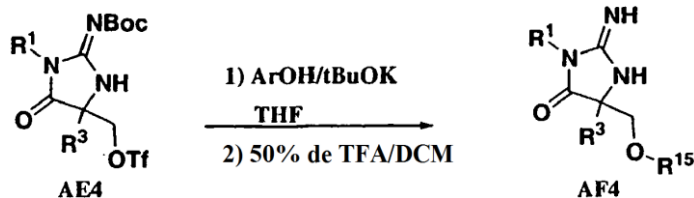
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
217		309	310	238		349	350
218		321	322	239		353	354
219		321	322	240		361	362
220		321	322	241		363	364
221		322	323	242		363	364
222		329	330	243		363	364

(continuación)

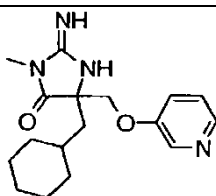
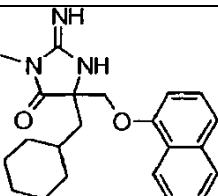
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
223		333	334	244		389	390
224		335	336	245		321	NA
225		335	336				

Procedimiento AF

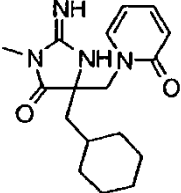
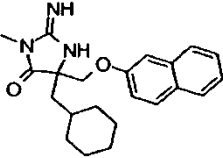
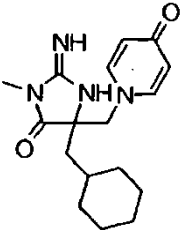
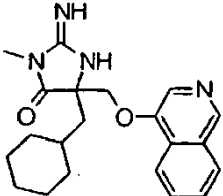
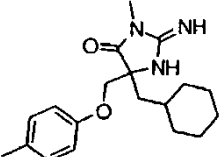
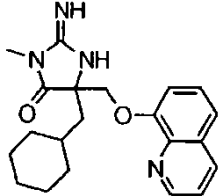
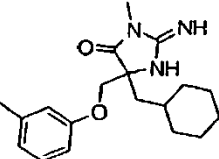
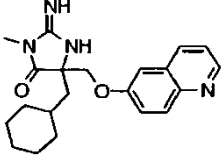
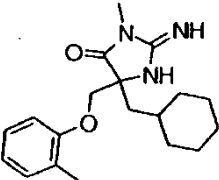
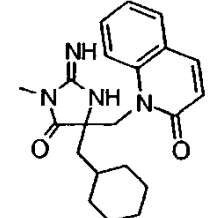
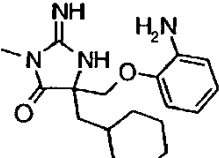
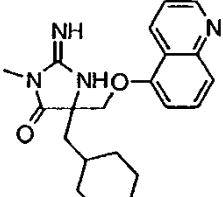
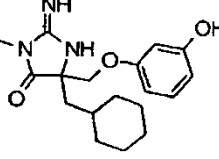
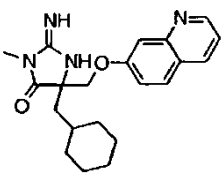


- 5 A una solución de ^tBuOK (9,5 mg, 0,0848 mmoles) en 0,5 ml de THF anhidro se añadió ArOH (Ar=m-clorofenilo) (13 µl, 0,1273 mmoles) en 0,5 ml de THF anhidro seguido de la adición de **AE4** (R¹=Me, R³=ciclohexilmetilo) (20 mg, 0,0424 mmoles) en 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de diluirse con 1 ml de MeCN, tratarse con 100 mg de resina de MP-TsOH y 100 mg de resina Amberlyst A26. La resina se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó dando un producto que se trató con 50 % de TFA durante 1 h. Después
- 10 de la evaporación de TFA a vacío, el residuo se disolvió en 2 ml de MeCN y se trató con 100 mg de resina de MP-TsOH. La resina se lavó minuciosamente con THF, MeCN y MeOH, y luego se trató con NH₃ 2 M en MeOH dando **AF2** (R¹=Me, R³=ciclohexilmetilo y R¹⁵=3-clorofenilo).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
246		316	317	309		365	366

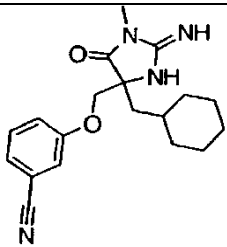
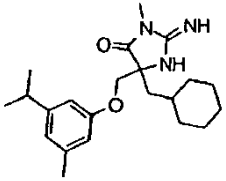
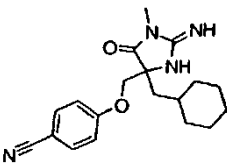
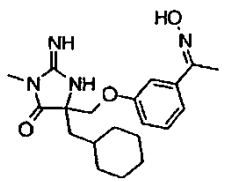
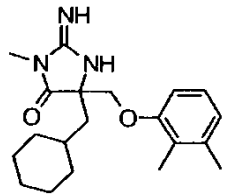
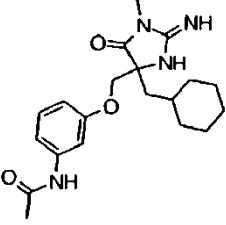
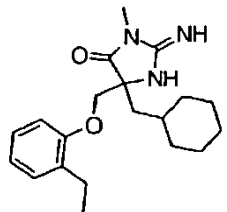
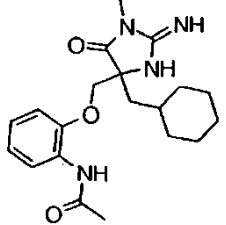
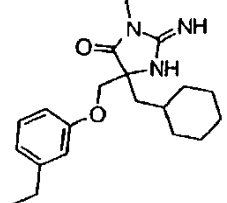
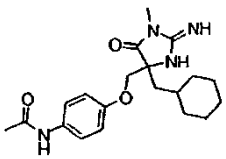
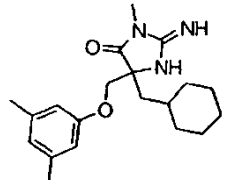
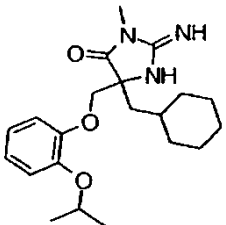
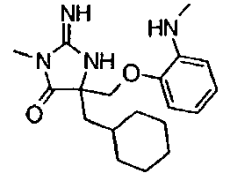
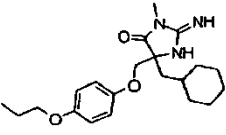
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
247		316	317	310		365	366
248		316	317	311		366	367
249		329	330	312		366	367
250		329	330	313		366	367
251		329	330	314		366	367
252		330	331	315		366	367
253		331	332	316		366	367

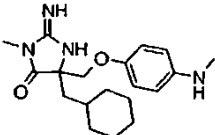
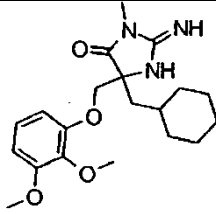
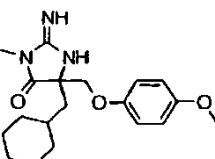
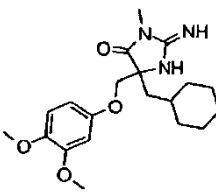
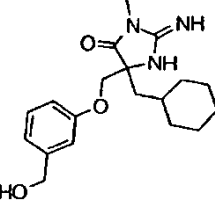
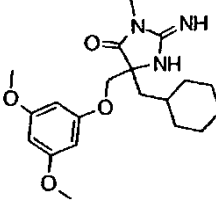
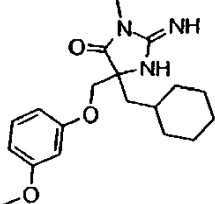
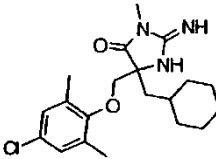
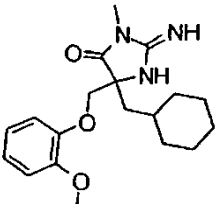
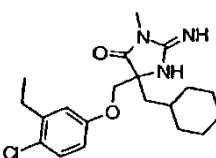
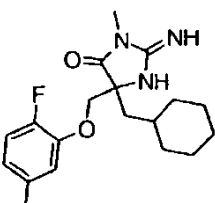
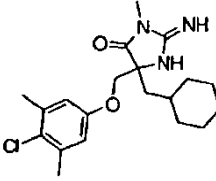
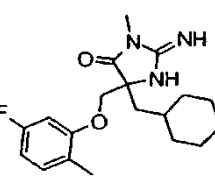
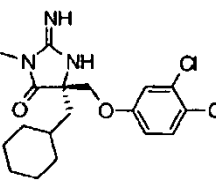
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
254		331	332	317		366	367
255		333	334	318		367	368
256		333	334	319		367	368
257		333	334	320		367	368
258		333	334	321		369	370
259		333	334	322		371	372
260		340	341	323		371	372

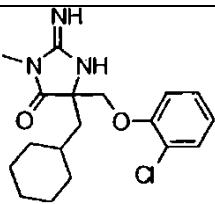
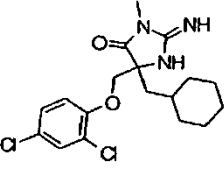
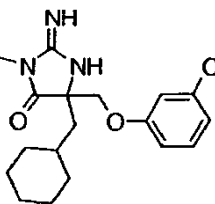
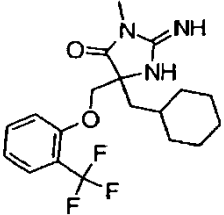
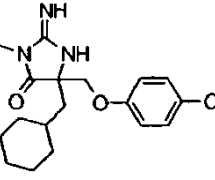
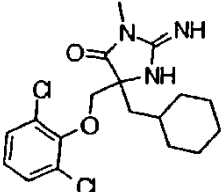
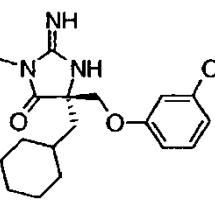
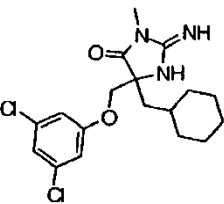
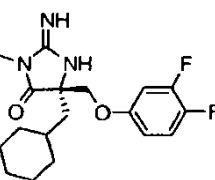
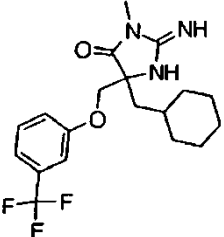
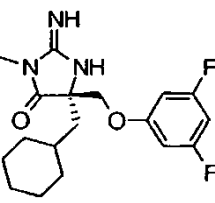
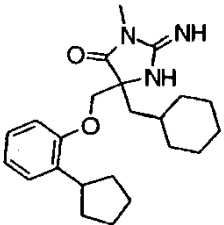
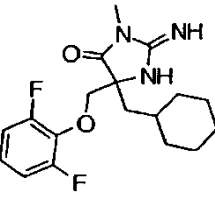
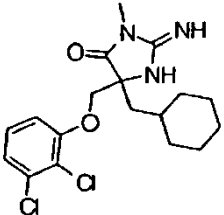
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
261		340	341	324		371	372
262		340	341	325		372	373
263		343	344	326		372	373
264		343	344	327		372	373
265		343	344	328		372	373
266		343	344	329		373	374
267		344	345	330		373	374

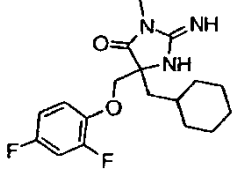
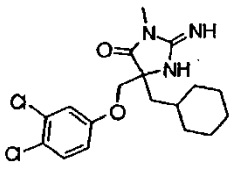
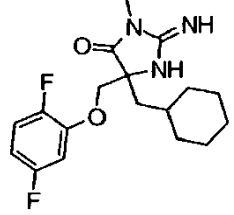
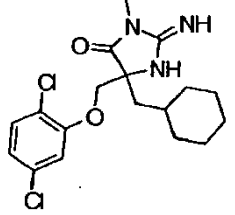
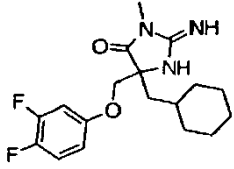
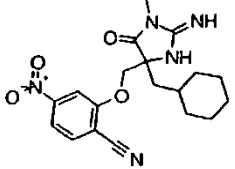
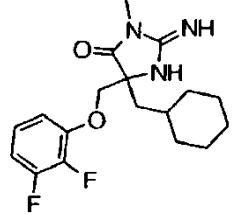
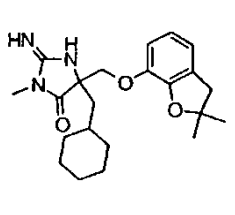
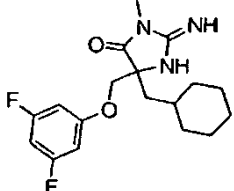
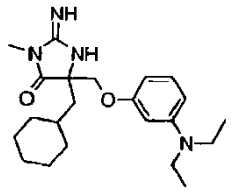
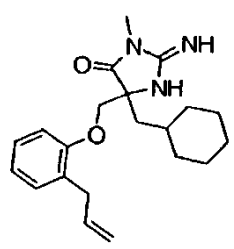
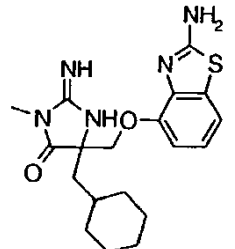
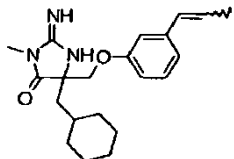
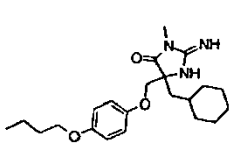
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
268		344	345	331		375	376
269		345	346	332		375	376
270		345	346	333		375	376
271		345	346	334		377	378
272		345	346	335		377	378
273		347	348	336		377	378
274		347	348	337		383	384

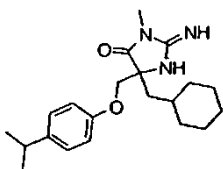
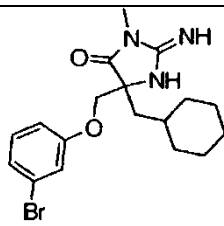
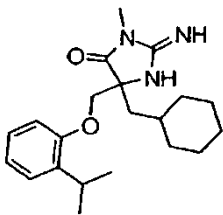
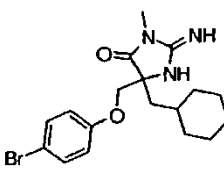
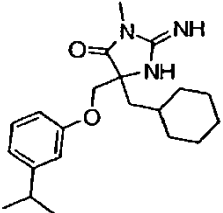
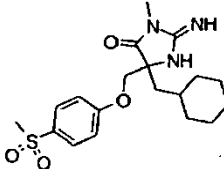
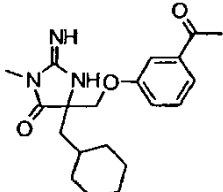
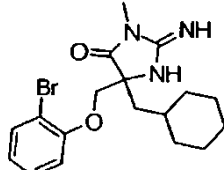
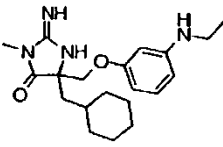
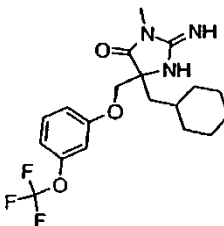
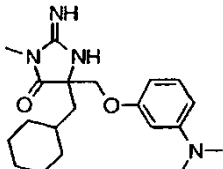
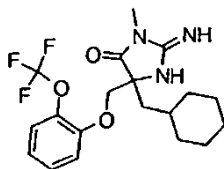
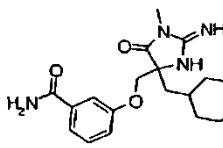
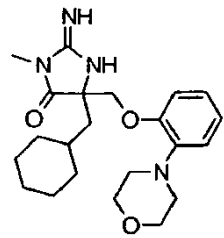
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
275		349	350	338		383	384
276		349	350	339		383	384
277		349	350	340		383	384
278		349	350	341		383	384
279		351	352	342		383	384
280		351	352	343		383	384
281		351	352	344		383	384

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
282		351	352	345		383	384
283		351	352	346		383	384
284		351	352	347		385	386
285		351	352	348		385	386
286		351	352	349		386	387
287		355	356	350		387	388
288		355	356	351		387	388

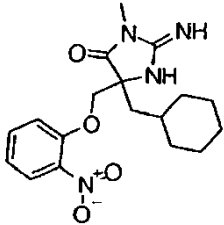
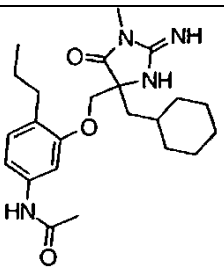
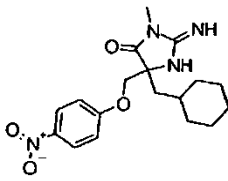
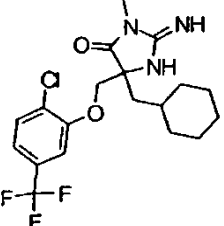
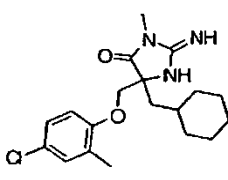
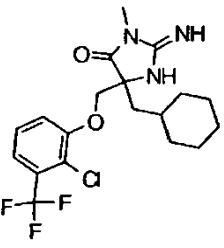
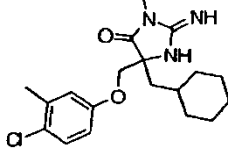
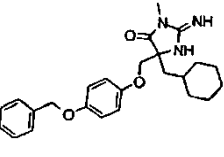
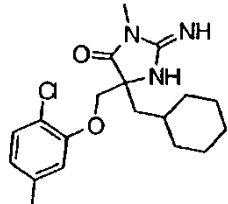
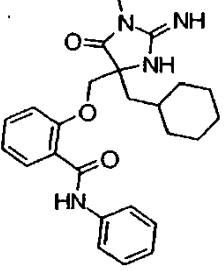
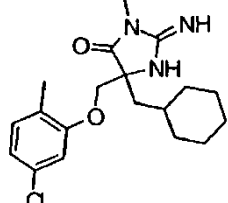
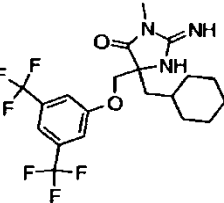
(continuación)

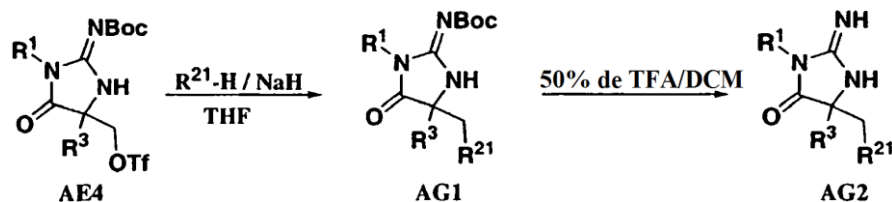
N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
289		357	358	352		393	394
290		357	358	353		393	394
291		357	358	354		393	394
292		357	358	355		393	394
293		358	359	356		399	400
294		358	359	357		399	400
295		358	359	358		400	401

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
296		358	359	359		400	401
297		359	360	360		400	401
298		359	360	361		401	402
299		359	360	362		401	402
300		359	360	363		401	402
301		359	360	364		405	406
302		360	361	365		411	412

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
303		360	361	366		414	415
304		360	361	367		417	418
305		363	364	368		417	418
306		363	364	369		421	422
307		363	364	370		434	435
308		363	364	371		451	452

Procedimiento AG**Procedimiento AG, Etapa 1:**

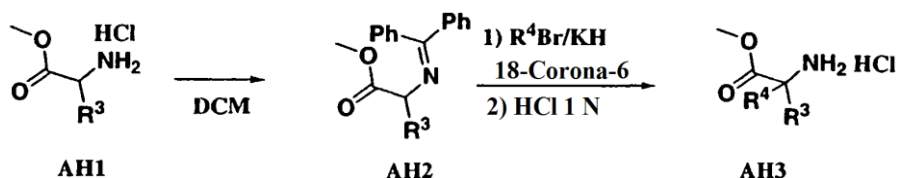
- 5 Se trató $R^{21}\text{-H}$ ($R^{21} = \text{PhS-}$) (33 μl , 0,318 mmoles) con NaH (10,2 mg, 60 % en aceite mineral) en 0,5 ml de THF anhidro. Se añadió una solución de **AE4** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (20 mg, 0,0424 mmoles) en 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de repartirse entre éter y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con éter 2 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera 2 veces y se secó sobre NaSO_4 anhidro. El bruto se purificó sobre columna ultrarrápida con EtOAc / hexano dando 9 mg de **AG1** ($R^{21} = \text{PhS-}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (rendimiento del 49,2 %).

Procedimiento AG, Etapa 2:

10 Se trató **AG1** ($R^{21} = \text{PhS-}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) con 50 % de TFA según la Etapa 6 del Procedimiento H dando **AG2** ($R^{21} = \text{PhS-}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
372		315	316	374		337	338
373		331	332				

Procedimiento AH**Procedimiento AH, Etapa 1:**

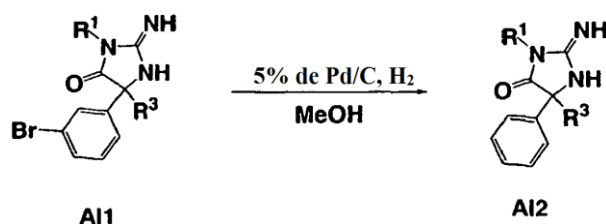
- 20 Se añadió benzofenonaimina (3,27 g, 18,04 mmoles) a una suspensión de **AH1** ($R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (4 g, 18,04 mmoles) en 65 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 antes de filtrar el sólido, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 100 ml de éter, se lavó con agua 2X y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El bruto se purificó sobre columna ultrarrápida dando 5,08 g (rendimiento del 80,57 %) de **AH2** ($R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$).

Procedimiento AH, Etapa 2:

- 25 Una solución de **AH2** ($R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (1 g, 2,86 mmoles) en 12 ml de THF anhidro se añadió a una suspensión de 18-corona-6 (0,76 g, 2,86 mmoles) y 30 % de KH en aceite mineral (1,16 g, 8,58 mmoles) en 4 ml de THF anhidro bajo

5 N₂. La mezcla se enfrió en baño de hielo y luego se añadió R⁴Br (R⁴=3-piridilmetilo, como una sal de bromhidrato). La mezcla de reacción se agitó en baño de hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h más antes de inactivar la reacción con 2 ml de HOAc/THF/H₂O (0,25:0,75:1). La mezcla se diluyó con 40 ml de EtOAc/H₂O (1:1). La fase acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera 3 veces y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El bruto se purificó sobre columna ultrarrápida dando 0,44 g (rendimiento del 35,14 %) de producto que se trató con HCl 1 N (2,2 ml, 2,22 mmoles) en 3 ml de éter en baño de hielo seguido de agitación a t.a. durante la noche. La fase acuosa se evaporó y se purificó sobre columna de fase inversa C-18 dando 0,22 g (rendimiento del 66 %) de **AH3** (R⁴=3-piridilmetilo; R³=ciclohexilmetilo).

Procedimiento A1



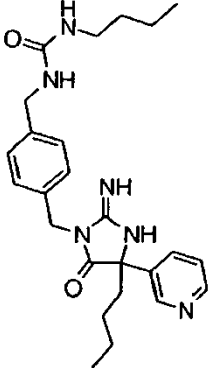
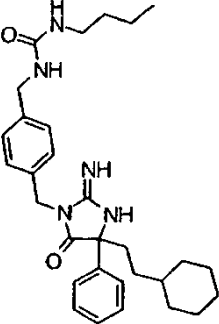
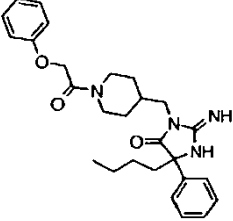
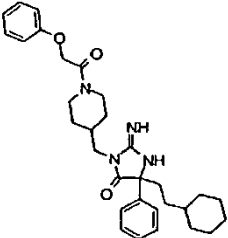
10 A una solución del compuesto **A11** (R¹=Me, R³=n-Bu) (34 mg, 0,105 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió 10 % de Pd/C (5 mg). La mezcla se mantuvo bajo un balón de H₂ durante 1 h. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró para obtener producto en bruto. Este residuo se purificó por RP-HPLC para obtener el compuesto **A12** (R¹=Me, R³=n-Bu) (25 mg, 100 %). MW observado (M+H) 246,1; masa exacta 245,15. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz).

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
375		283	284	380		463	464
376		285	286	381		487	488
377		299	300	382		489	490

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
378		450	451	383		503	504
379		462	463	384		516	517

Procedimiento AJ



- 5 A una mezcla de compuesto **AJ1** ($R^1=Me$, $R^3=n-Bu$) (70 mg, 0,165 mmoles) y bromuro de butilcinc (1,32 ml), 0,6 mmoles) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$. La mezcla se degasificó, se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 1 día. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y NH_3/H_2O . La fase orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por RP-HPLC para obtener el producto que luego se trató con HCl 4 N/dioxano durante 30 min dando el compuesto **AJ2** ($R^1=Me$, $R^3=n-Bu$) (12 mg, 25 %). MW observado (M+H) 302,1; RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,32 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).
- 10

El siguiente compuesto se sintetizó de un modo similar:

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
386		518	519	385		301	302

Procedimiento AK



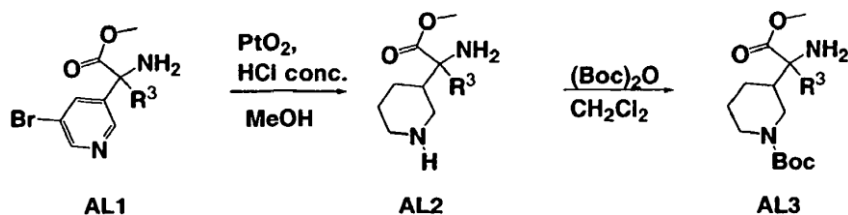
- 5 A una solución de **AK1** (R^1 =Me, R^3 =n-butilo, R^{21} =n-Bu) (9 mg, 0,03 mmoles) en metanol (1ml) se añadió 5 % de Pt/C (5 mg), Rh/C (5 mg) y HCl conc. (0,05 ml). La mezcla se mantuvo bajo H_2 (50 psi) durante 2 días. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró para obtener el compuesto **AK2** (R^1 =Me, R^3 =n-butilo, R^{21} =n-Bu). MW observado (M+H) 308,1. RMN 1H (CD_3OD): δ = 3,16 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,26 (m, 16H), 0,88 (m, 6H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
387		277	278	391		391	392
388		291	292	392		391	392

(continuación)

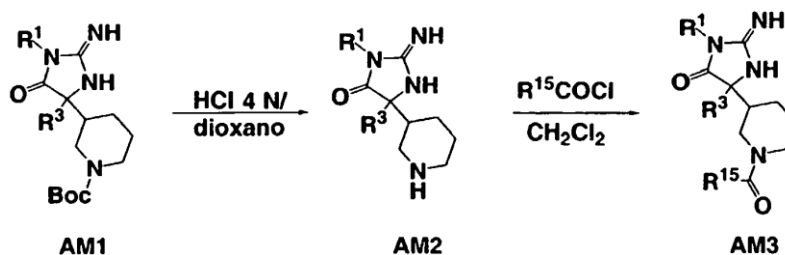
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
389		305	306	393		468	469
390		307	308				

Procedimiento AL**5 Procedimiento AL, Etapa 1:**

A una solución del compuesto **AL1** ($\text{R}^3=\text{n-Bu}$) (418 mg, 1,39 mmoles) en metanol (8 ml) se añadió PtO_2 (40 mg) y HCl conc. (0,4 ml). La mezcla se hidrogenó (50 psi) durante 1 día. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró. El residuo en bruto se basificó a $\text{pH}=11-12$ mediante NaOH 1 N. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el compuesto **AL2** ($\text{R}^3=\text{n-Bu}$) (316 mg, 100 %).

10 Procedimiento AL, Etapa 2:

A una solución del compuesto **AL2** ($\text{R}^3=\text{n-Bu}$) (300 mg, 1,32 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (316 mg, 1,45 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. Se diluyó con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el compuesto **AL3** ($\text{R}^3=\text{n-Bu}$) (464 mg, 100 %).

Procedimiento AM

15

Procedimiento AM, Etapa 1:

El compuesto **AM1** ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{n-butilo}$) se trató con HCl 4 N en dioxano durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener el compuesto **AM2** como una sal de HCl ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{n-butilo}$). MW observado ($\text{M}+\text{H}$) 470,1; RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 7,28$ (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,00

(m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,12-1,62 (m, 8H), 1,35 (m, 6H), 1,12 (m, 1H), 0,91 (m, 3H).

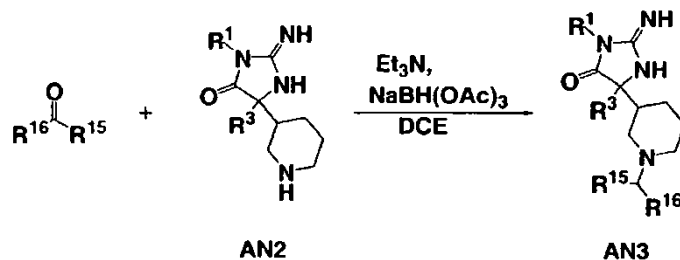
Procedimiento AM, Etapa 2:

5 A una solución del compuesto **AM2** ($R^1=Me$, $R^3=n$ -butilo) (32 mg, 0,068 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (5 μ l, 0,072 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h. Luego se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por RP-HPLC para obtener el compuesto **AM3** ($R^1=Me$, $R^3=n$ -Butilo y $R^{15}=Me$). MW observado ($M+H$) 512,3; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,27 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,02 (m, 5H), 1,75 (m, 6H), 1,26 (m, 7H), 0,84 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
394		252	253	397		469	470
395		252	253	398		498	499
396		456	457	399		511	512

Procedimiento AN

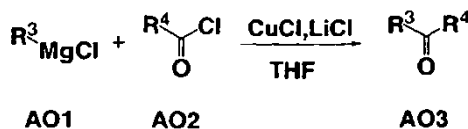


A una solución del compuesto **AN2** ($R^1=4\text{-N}(\alpha\text{-fenoxiacetil})\text{piperidinilmetilo}$, $R^3=\text{n-butilo}$) (28 mg, 0,06 mmoles) en dicloroetano (2 ml) se añadió butiraldehído (5,3 μl , 0,06 mmoles), trietilamina (8,4 μl , 0,06 mmoles) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18 mg, 0,084 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche. Luego se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por RP-HPLC para obtener **AN2** ($R^1=4\text{-N}(\alpha\text{-fenoxiacetil})\text{piperidinilmetilo}$, $R^3=\text{n-butilo}$, $R^{15}=\text{propilo}$ y $R^{16}=\text{H}$) (5,4 mg, 17 %). MW observado ($M+H$) 526,1; masa exacta 525,37. RMN ^1H (CD_3OD): δ = 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,39 (m, 8H), 1,10 (m, 1H), 0,99 (m, 3H), 0,92 (m, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar:

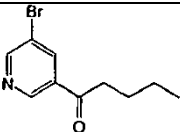
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
400		308	309	402		525	526
401		308	309				

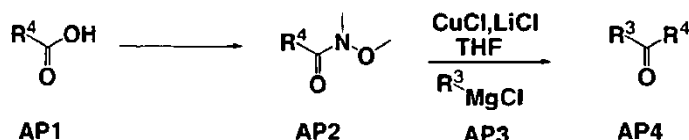
Procedimiento AO



Una mezcla de cloruro de cobre (2,06 g, 20,8 mmoles) y cloruro de litio (1,76 g, 41,6 mmoles) en 100 ml de THF se enfrió hasta -78°C . A esta mezcla se añadió gradualmente una solución 2,0 M de **AO1** ($R^3=\text{n-butilo}$) (10 ml), 20 mmoles). La reacción se calentó hasta -60°C y se inyectó **AO2** ($R^4=\text{m-Br-Ph}$) (2,9 ml, 22 mmoles). La mezcla se agitó a -60°C durante 15 minutos y luego se calentó rápidamente a TA eliminando el baño de hielo seco. La reacción se inactivó con agua y NaHCO_3 sat. Después de la adición de éter dietílico se formó y se filtró un lote de precipitado. Del triflato bifásico, la fase orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 % de EtOAc/hexano) para obtener la cetona **AO3** ($R^4=\text{m-Br-Ph}$, $R^3=\text{n-Bu}$) (3,93 g, 82 %). MW observado ($M+H$) 241,1; masa exacta 240,01. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$), 1,71 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$).

Se prepararon las siguientes cetonas según el Procedimiento 9:

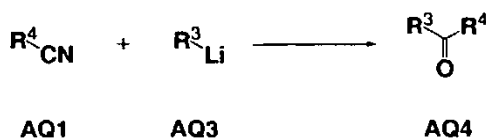
Estructura	MW observado (M+H)	Masa exacta
	242,1	241,01

Procedimiento AP**Procedimiento AP, Etapa 1:**

- 5 A una solución de **AP1** (R^4 =3-bromofenilo) (5 g, 25 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,56 g, 26,25 mmoles) y 4-metilmorfolina (2,95 ml, 26,25 mmoles). Luego se añadió EDCI (5,04 g, 26,25 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se inactivó con HCl 1 N (60 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron dando la amida de Weinreb **AP2** (R^4 =m-bromofenilo) (5,96 g, 98 %). MW observado (M+H) 244,1; masa exacta 243,99. RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 10

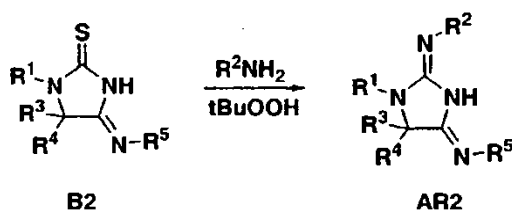
Procedimiento AP, Etapa 2:

- 15 A una suspensión de virutas de magnesio (1,19 g, 48,8 mmoles) en 30 ml de THF se añadió gota a gota una solución de R^3Br (R^3 =ciclohexiletilo) (5,73 ml, 36,6 mmoles) en 24 ml de THF. Después de la adición de la mitad de la solución de bromuro se añadieron varios cristales de yodo para iniciar la reacción. La mezcla se volvió turbia y se desprendió calor. El resto de la solución de bromuro se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y luego se enfrió a 0 °C, y se añadió **AP2** (R^4 =m-bromofenilo) (5,96 g, 24,4 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y luego se extinguió con HCl 1 N hasta que no quedó Mg(O) residual. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El bruto se purificó por
- 20 cromatografía en sílice (15 % de EtOAc/hexano) para obtener la cetona **AP3** (R^4 =m-bromofenilo, R^3 =ciclohexiletilo) (8,06 g, 100 %). MW observado (M+H) 295,2; masa exacta 294,06. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,18 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 2,94 (t, 3H, J =7,2Hz), 1,70 (m, 9H), 1,63 (m, 4H).

Procedimiento AQ

- 25 A una solución a -78 °C de **AQ1** (R^4 = ciclopropilo) (2,55 g, 38,0 mmoles) en éter dietílico (100 ml) se añadió **AQ2** (R^3 =n-BuLi) (38 ml, 1,5 M en hexanos, 57 mmoles). Después de 45 min, el baño de refrigeración se retiró. Después de 3 h a TA, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y luego se diluyó adicionalmente con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Este residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 0 %→100 % de CH_2Cl_2 /hexanos) proporcionando la cetona deseada **AQ4** (R^4 =ciclopropilo, R^3 =n-butilo) (2,57 g, 20,4 mmoles, 54 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,90 (m, 1H), 1,57 (m, 2 H), 1,30 (m, 2 H), 0,98 (m, 2 H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,83 (m, 2 H).
- 30

Procedimiento AR



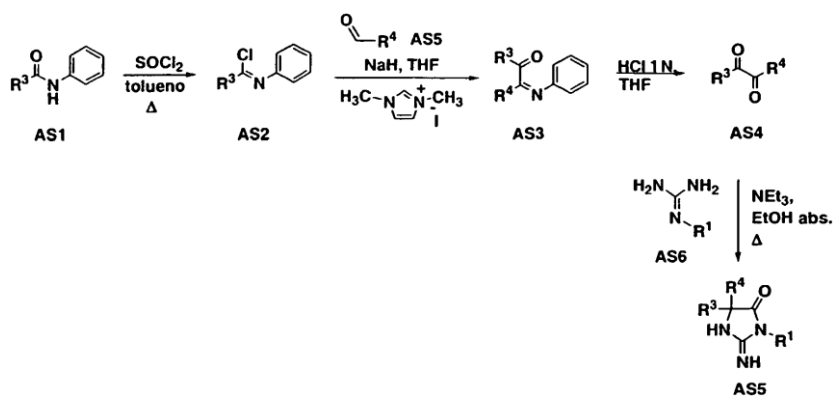
Procedimiento AR:

El compuesto **B2** (R^1 =m-Cl-fenetilo, R^3 =Me, R^4 =i-butilo y R^5 =bencilo) se convirtió en el **AR2** (R^1 =m-Cl-fenetilo, R^3 =Me, R^4 =i-butilo y R^5 =bencilo) usando el Procedimiento A Etapa 3.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
403		396	397	407		340	NA
404		354	NA	408		382	NA
405		477	NA	409		446	NA
406		460	NA				

Procedimiento AS



Procedimiento AS, Etapa 1:

A una mezcla de **AS1** ($R^3=Ph$) (3,94 g) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,61 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h (hasta que cesó el desprendimiento de HCl). La mezcla de reacción se mantuvo durante la noche a ta antes de concentrarse a vacío. Se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a vacío. La mezcla de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 , se añadió bicarbonato sódico sólido, se filtró y luego la solución de CH_2Cl_2 se concentró a vacío dando **AS2** ($R^3=Ph$).

Procedimiento AS, Etapa 2:

A **AS2** ($R^3=Ph$) (0,645 g) y **AS5** ($R^4=4$ -clorofenilo) (0,464 g) y yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (0,225 g) en THF anhidro (20 ml) se añadió 60 % de hidruro de sodio en aceite (0,132 g). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre H_2O y Et_2O . La solución de Et_2O secada se concentró a vacío dando un residuo amarillo que se dispuso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con CH_2Cl_2 dando **AS3** ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh). (Miyashita, A., Matsuda, H., Hiagaskino, T., Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (10), 2627-2631).

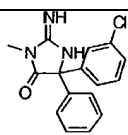
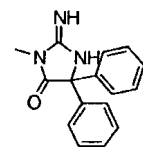
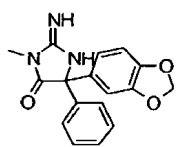
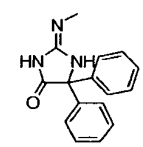
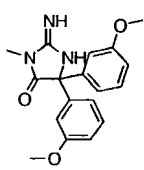
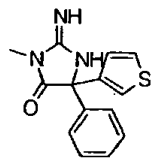
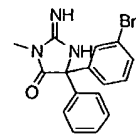
Procedimiento AS, Etapa 3:

Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 1,5 ml) a **AS3** ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh) en THF (10 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y luego se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . El CH_2Cl_2 secado se concentró a vacío dando un residuo que se dispuso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con CH_2Cl_2 :hexano 1:1 proporcionando **AS4** ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh).

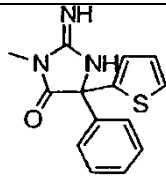
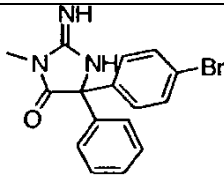
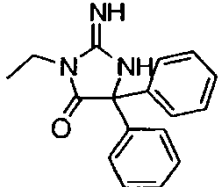
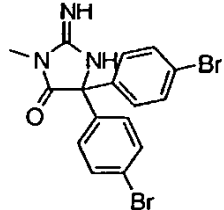
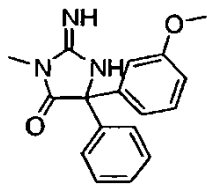
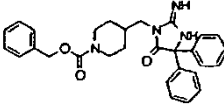
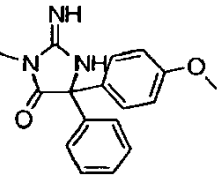
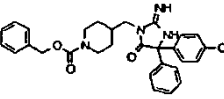
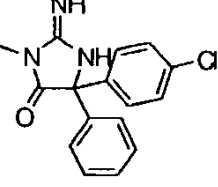
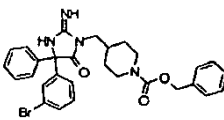
Procedimiento AS, Etapa 4:

Se mezclaron **AS4** ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh) (0,12 g) y metilguanidina·HCl (**AS6**, $R^1=Me$) (0,055 g) en EtOH absoluto (5 ml) con trietilamina (0,2 ml) y luego se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla resultante se concentró y luego se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . El CH_2Cl_2 secado se concentró a vacío dando un residuo que se dispuso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con CH_2Cl_2 :MeOH 9:1 proporcionando **AS5** ($R^3=Ph$, $R^4=p$ -ClPh y $R^1=Me$).

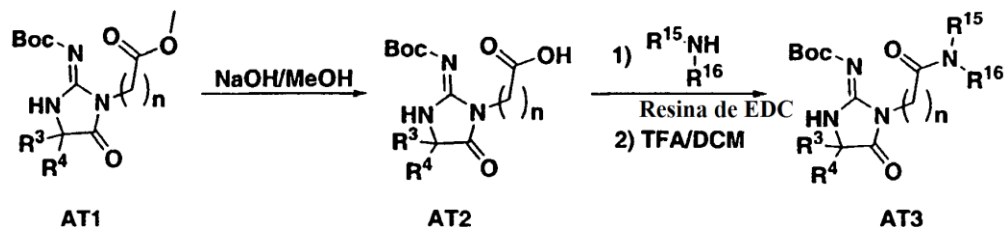
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
				419		299	300
411		265	266	420		309	310
412		265	266	421		325	326
413		271	272	422		343	344

(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
414		271	272	423		343	344
415		279	280	424		421	422
416		295	296	425		482	483
417		295	296	426		512	513
418		299	300	427		560	561

Procedimiento AT



Procedimiento AT, Etapa 1:

AT1, preparado usando un procedimiento similar al Procedimiento H, Etapa 1, 2 y 3, ($n=4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=n\text{-Bu}$) (0,146 g) en MeOH (3 ml) y NaOH 1 N (0,727 ml) se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró y luego se repartió en agua (pH -3, ajustado usando HCl conc.) y EtOAc. La fase de EtOAc secada se concentró a vacío proporcionando **AT2** ($n=4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=n\text{-Bu}$).

Procedimiento AT, Etapa 2:

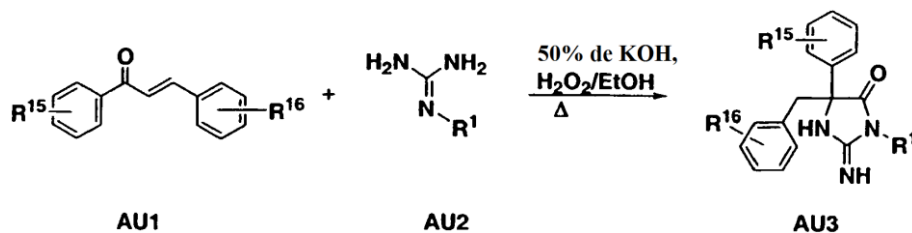
El compuesto **AT2** ($n=4$, $\text{R}^3=\text{R}^4=n\text{-Bu}$) (0,012 g) en MeCN (1 ml) se trató con resina de EDC (0,12 g, 1,44 mmoles/g), HOBT (0,004 g) en THF (1 ml) y n-butilamina ($\text{R}^{15}=\text{H}$, $\text{R}^{16}=n\text{-butilo}$) (0,007 ml). La reacción se llevó a cabo durante la

noche a ta antes de añadir resina de PS-NCO Argonaut (0,150 g), resina de PS-poliamina (0,120 g) y THF (2 ml) y agitar la mezcla durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con THF (2 ml). La fase orgánica combinada se concentró a vacío antes de tratar el residuo con HCl 1 N en MeOH (1 ml) durante 4 h, seguido de la evaporación del disolvente dando **AT3** ($n=4$, $R^3=R^4=n\text{-Bu}$, $R^{15}=H$ y $R^{16}=n\text{-butilo}$).

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
428		324	325	436		400	401
429		325	326	437		406	07
430		338	339	438		414	15
431		339	340	439		414	15
432		366	367	440		420	21
433		368	369	441		428	29
434		380	381	442		444	45
435		382	383	443		458	59

Procedimiento AU



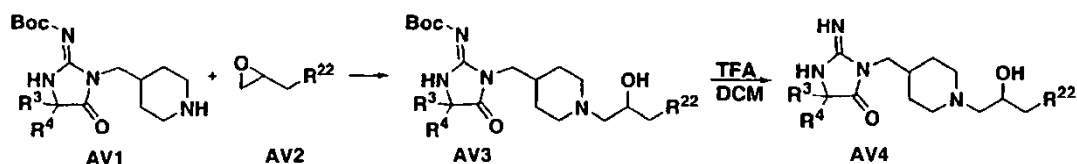
Se adaptó un procedimiento publicado (Varga, I.; Nagy, T.; Kovessi, I.; Benet-Buchholz, J.; Dormab, G.; Urge, L.; Darvas, F. *Tetrahedron*, 2003, (59) 655-662).

- 5 **AU1** ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$) (0,300 g), preparado según el procedimiento descrito por Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., (*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed. Longman: Nueva York, 1989; pág. 1034-1035), **AU2** (sal de HCl, $R^1=Me$) (0,237 g), 50 % de KOH (0,305 ml), 30 % de H_2O_2 (0,115 ml) y EtOH (4,6 ml) se calentaron en un tubo cerrado durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica secada se concentró a vacío dando un residuo que se dispuso sobre placas de gel de sílice preparativas eluyendo con $CH_2Cl_2:MeOH$ 9:1 proporcionando **AU3** ($R^{15}=H$, $R^{16}=H$, $R^1=Me$).
- 10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
444		265	266	448		285	286
				449		309	310
446		280	281	450		309	310
447		285	286				

Procedimiento AV



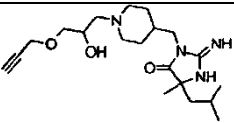
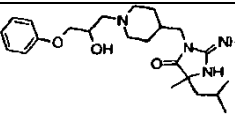
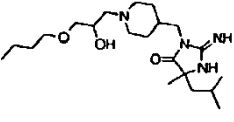
Procedimiento AV, Etapa 1:

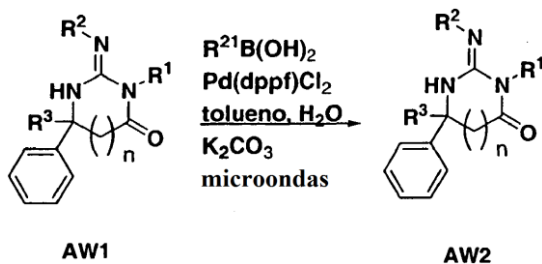
En un tubo de microondas, **AV1** ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$) (0,0012 g) y **AV2** ($R^{22}=OPh$) (0,0059 ml) en isopropanol (2 ml) se dispusieron en un microondas a 125 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando **AV3** ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$).

5 Procedimiento AV, Etapa 2:

AV3 ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$) en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 2 h y se concentró a vacío y se purificó sobre EM-CL prep proporcionando **AV4** ($R^3=Me$, $R^4=i-Bu$, $R^{22}=OPh$).

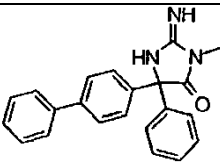
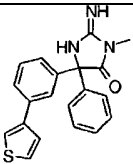
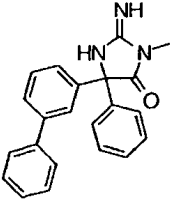
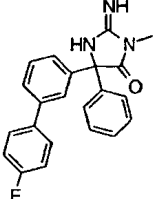
Los siguientes compuestos se sintetizaron de un modo similar.

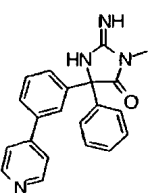
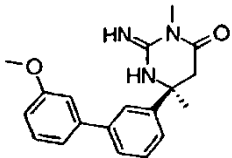
Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
451		378	379	453		416	417
452		396	397				

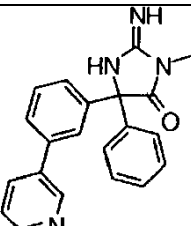
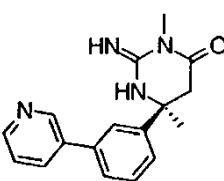
10 Procedimiento AW

Se usó un procedimiento similar al Procedimiento U para esta transformación. Los siguientes compuestos se generaron usando procedimientos similares.

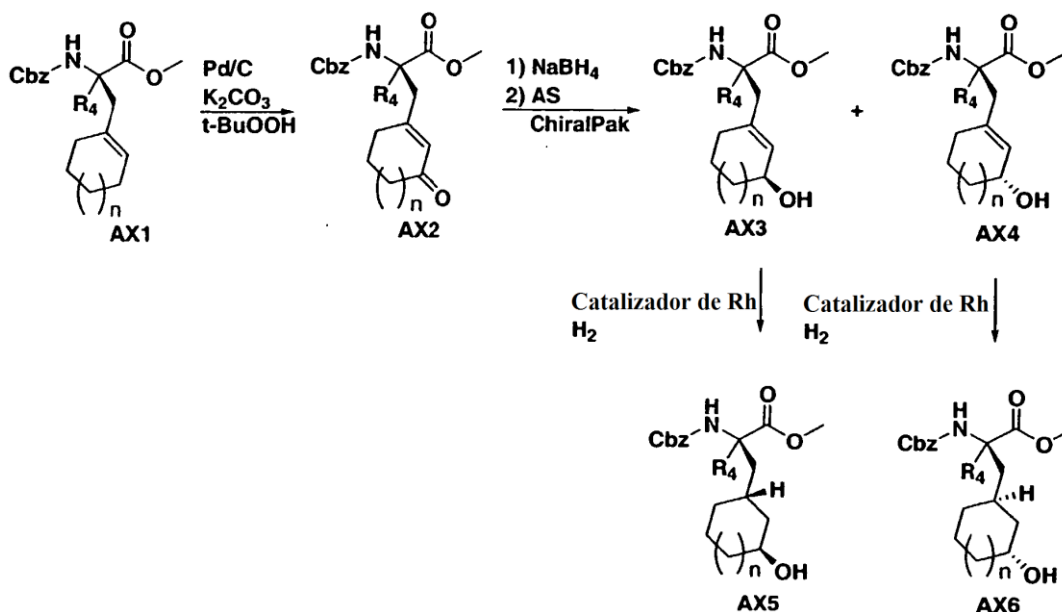
Los siguientes compuestos se sintetizaron de un modo similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
454		341	342	458		347	348
455		341	342	459		359	360

456		342	343	460		323	324
(continuación)							

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
457		342	343	461		294	295

Procedimiento AX



5 Procedimiento AX, Etapa 1.

Se adaptó un procedimiento bibliográfico (J-Q Yu y E.J. Corey, Organic Letters, 2002, 4, 2727-2730).

A una solución de 400 ml de DCM de **AX1** (n=1, R⁴=fenetilo) (52 gramos) en un baño de hielo se añadieron 5 g de Pd/C (5 % peso/peso), 50 g de carbonato de potasio y 100 ml de t-BuOOH anhidro. La mezcla se agitó en aire durante la noche antes de diluirse con DCM y se lavó con agua. El residuo después de eliminar de disolvente orgánico y secar se purificó por cromatografía usando acetato de etilo/hexano dando 25 g de **AX2** (n=1, R⁴=fenetilo).

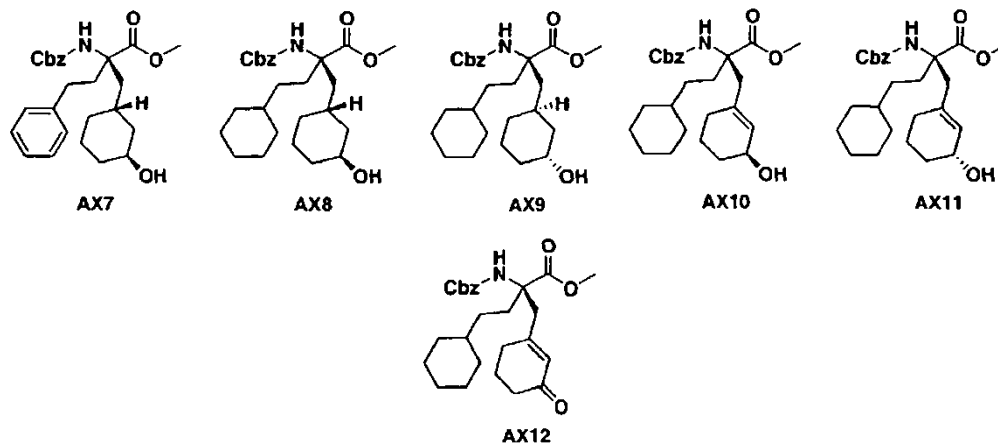
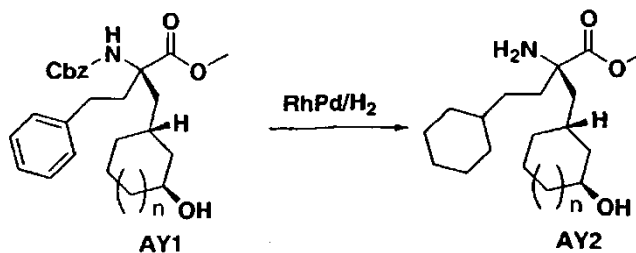
Procedimiento AX, Etapa 2.

Una solución de **AX2** (4,5 g, n=1, R⁴=fenetilo) en MeOH (50 ml) se trató con 0,4 g de borohidruro de sodio y la reacción se agitó durante 30 min antes de eliminar el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía dando una mezcla de **AX3** (n=1, R⁴=fenetilo) y **AX4** (n=1, R⁴=fenetilo) que se separó usando una columna AS Chiralpak eluida con 8 % de IPA en hexano (0,05 % de DEA) dando 2,1 g de **AX3** (n=1, R⁴=fenetilo) como primera fracción y 2,2 g de **AX4** (n=1, R⁴=fenetilo) como segunda fracción.

Procedimiento AX, Etapa 3.

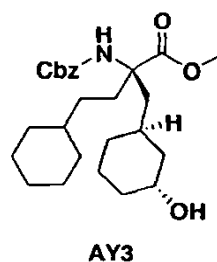
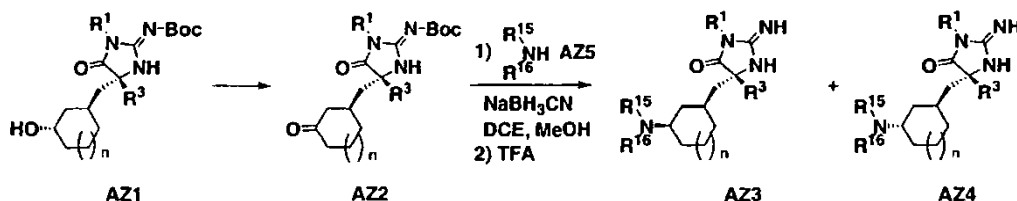
Una solución metanólica de 100 ml de **AX4** ($n=1$, R^4 =fenetilo) (2,2 g) y tetrafluoroborato de 1,1'-bis(di-*i*-propilfosfino)ferroceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,4 g, 0,57 mmoles) se hidrogenó a 55 psi durante la noche. La reacción se concentró, y el aceite marrón se purificó por cromatografía en gel de sílice dando **AX6** ($n=1$, R^4 =fenetilo) (1,7 g).

Los siguientes compuestos se generaron usando un procedimiento similar.

**Procedimiento AY**

Una solución de **AY1** ($n = 1$; 1,5 g, 3,4 mmoles), 5 % de Rh/C (1,5 g), 5 % de Pd/C (0,5 g) en AcOH (30 ml) se agitó en un aparato de Parr a 55 psi durante 18 horas. El recipiente se lavó con N_2 , y la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Después de la concentración se obtuvo **AY2**, que continuó sin purificación. EM m/e: 312,0 (M+H).

AY3 se generó usando un procedimiento similar.

**Procedimiento AZ****Procedimiento AZ, Etapa 1**

A una solución de **AZ1** ($n=1$, R^1 =Me, R^3 =2-ciclohexiletilo) (0,441 g, 1,01 mmoles), generado a partir de **AY2** usando el

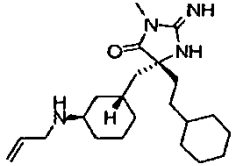
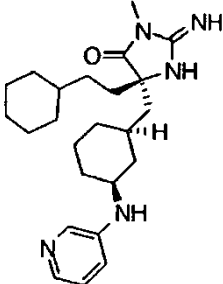
Procedimiento C y el **Procedimiento H** Etapa 3, en DCM se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,880 g, 2,07 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O y se diluyó con EtOAc. Después de eliminar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando **AZ2** (n=1, R¹=Me, R³=2-ciclohexiletilo) (0,408 g, 0,94 mmoles, rendimiento del 93 %). EM m/e: 434,1 (M+H).

Procedimiento AZ Etapa 2:

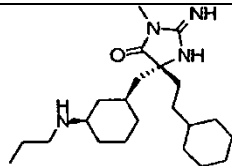
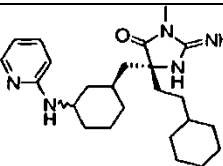
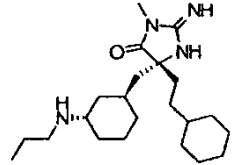
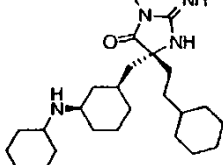
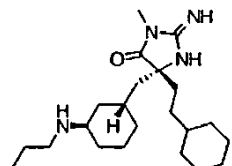
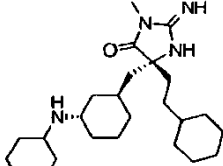
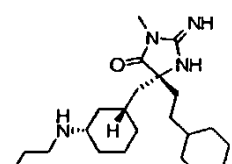
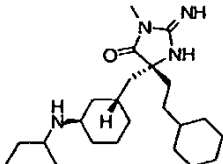
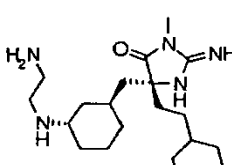
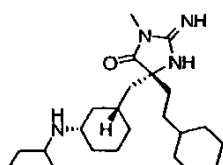
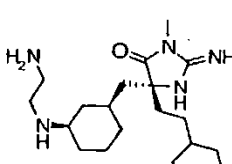
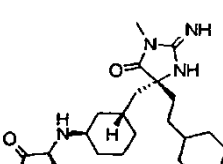
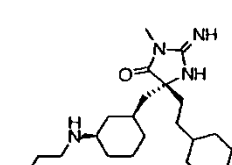
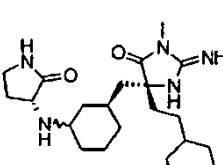
A una solución de **AZ2** (n=1, R¹=Me, R³=2-ciclohexiletilo) (0,011 g, 0,025 mmoles) y **AZ5** (R¹⁵=H y R¹⁶=m-piridilmetilo) (0,0067 ml, 0,066 mmoles) en DCE (1,8 ml) y MeOH (0,2 ml) se añadió AcOH (4 gotas) y resina de MP-cianoborohidruro (,095 g, 2,42 mmoles/g). La reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con NH₃ 7 N /MeOH y la solución se filtró. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC en gel de sílice (0-4 % [(5 % de NH₃ 7 N /MeOH)/MeOH]/(50 % de DCM/hexanos) proporcionando la fracción 1 y la fracción 2 que, después de eliminar de disolvente, se trataron con 20 % de TFA en DCM durante 3 h at t.a. dando **AZ4** (n=1, R¹=Me, R³=2-ciclohexiletilo, R¹⁵=H y R¹⁶=m-piridilmetilo) (0,005 g, 0,009 mmoles) y **AZ3** (n=1, R¹=Me, R³=2-ciclohexiletilo, R¹⁵=H y R¹⁶=m-piridilmetilo) (0,012 g, 0,022 mmoles) respectivamente.

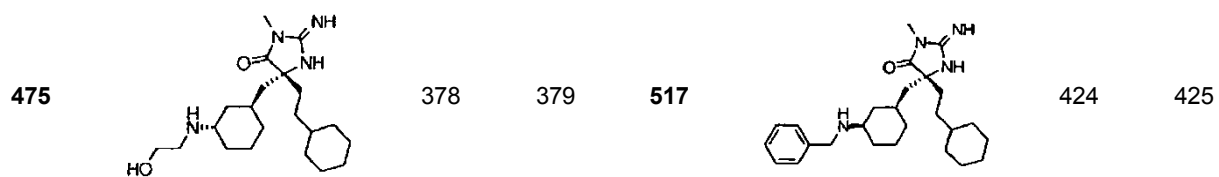
Los siguientes compuestos se generaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
462		333	334	504		406	407
463		348	349	505		410	411
464		374	375	506		410	411
465		374	375	507		410	411
466		374	375	508		411	412

467		374	375	509		411	412
-----	---	-----	-----	-----	--	-----	-----

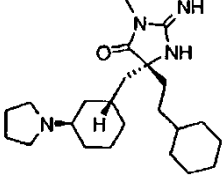
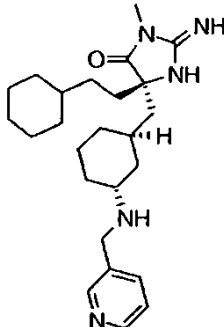
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
468		376	377	510		411	412
469		376	377	511		416	417
470		376	377	512		416	417
471		376	377	513		416	417
472		377	378	514		416	417
473		377	378	515		417	418
474		378	379	516		417	418

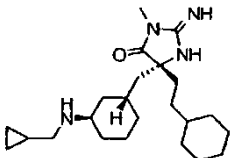
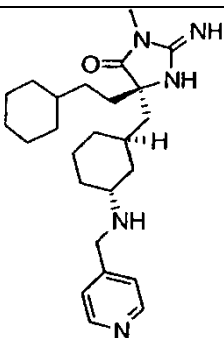
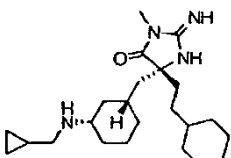
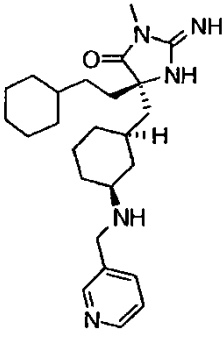
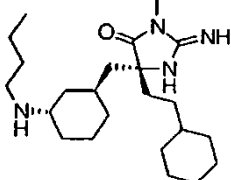
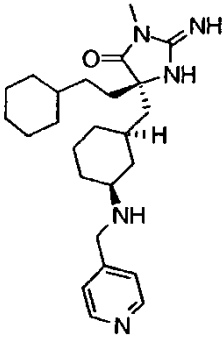
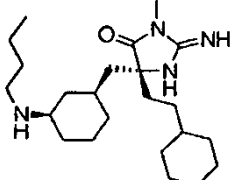
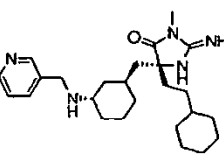


(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
476		388	389	518		424	425
477		388	389	519		424	425
478		388	389	520		424	425
479		388	389	521		425	426
480		388	389	522		425	426

481		388	389	523		425	426
-----	---	-----	-----	-----	--	-----	-----

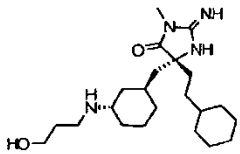
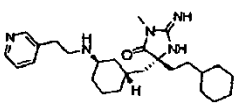
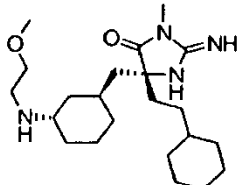
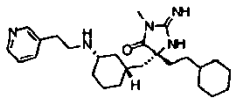
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
482		388	389	524		425	426
483		388	389	525		425	426
484		390	391	526		425	426
485		390	391	527		425	426

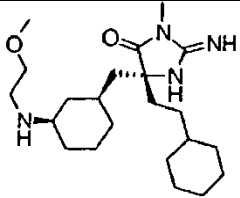
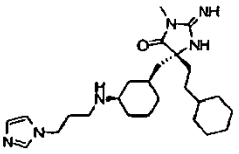
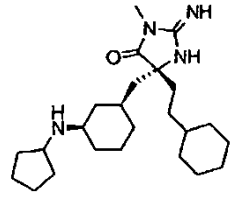
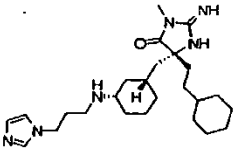
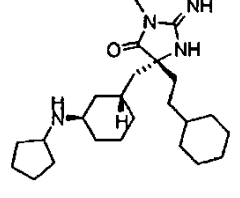
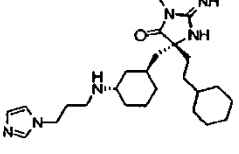
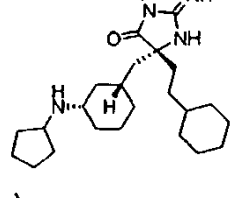
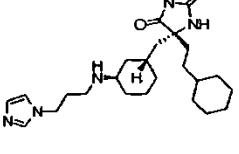
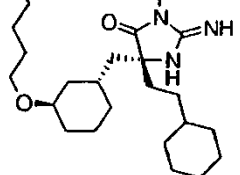
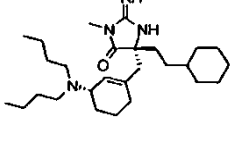
486		390	391	528		425	426
487		390	391	529		425	426

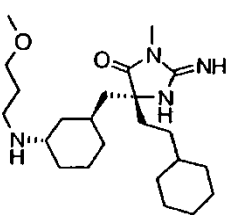
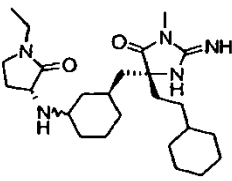
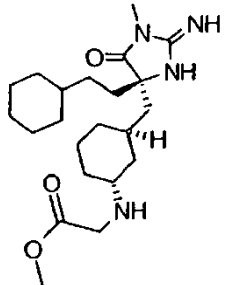
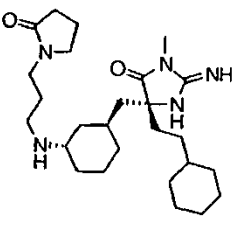
(continuación)

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
488		391	392	530		425	426
489		391	392	531		425	426
490		391	392	532		425	426
491		391	392	533		428	429
492		392	393	534		428	429

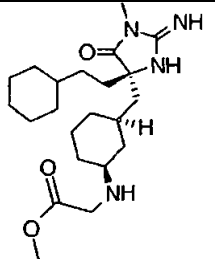
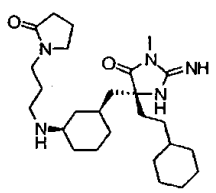
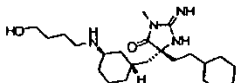
493		392	393	535		439	440
494		392	393	536		439	440

(continuación)

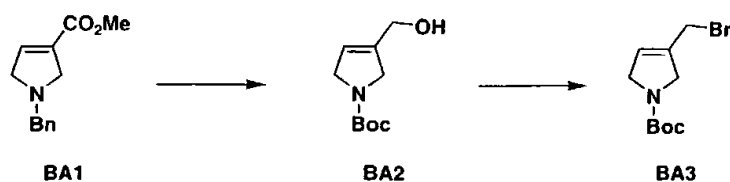
N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
495		392	393	537		442	443
496		402	403	538		442	443
497		402	403	539		442	443
498		402	403	540		442	443
499		405	406	541		444	445

500		406	407	542		445	446
501		406	407	543		459	460

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
502		406	407	544		459	460
503		406	407				

5 Procedimiento BA



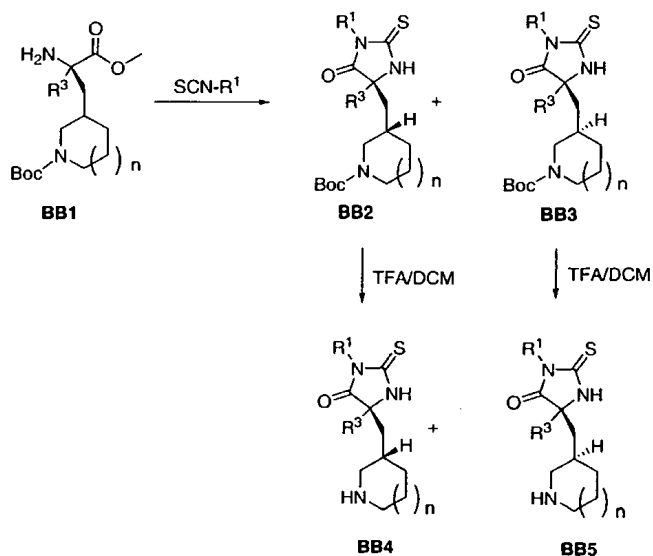
Procedimiento BA, Etapa 1:

BA1, preparado según un procedimiento bibliográfico (Terao, Y; Kotaki, H; Imai, N y Achiwa K. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 33 (7), 1985, 2762-2766) se convirtió en **BA2** usando un procedimiento descrito por Coldham, I; Crapnell, K.M; Fernandez, J-C; Moseley J.D. y Rabot, R. (Journal of Organic Chemistry, 67 (17), 2002, 6185-6187).

RMN ¹H (CDCl₃) para **BA2**: 1,42 (s, 9H), 4,06 (d, 4H), 4,09 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 5,62 (d, 1H).

Procedimiento BA, Etapa 2:

BA3 se generó a partir de **BA2** usando un procedimiento bibliográfico descrito por Winkler J. D.; Axten J.; Hammach A. H.; Kwak, Y-S; Lengweiler, U.; Lucero, M. J.; Houk, K. N. (Tetrahedron, 54 1998, 7045-7056). Datos analíticos para el compuesto **BA3**: EM m/e: 262,1, 264,1 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 3,98 (s, 2H), 4,11 (d, 4H), 5,78 (d, 1H).

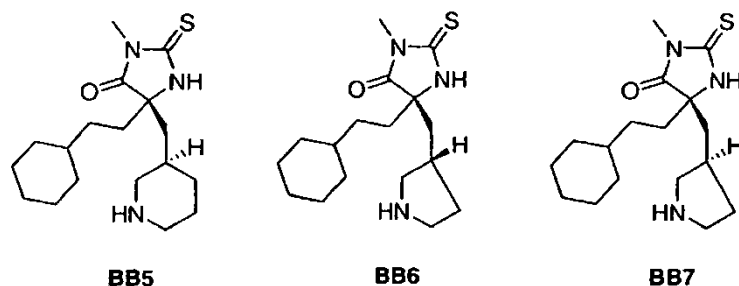
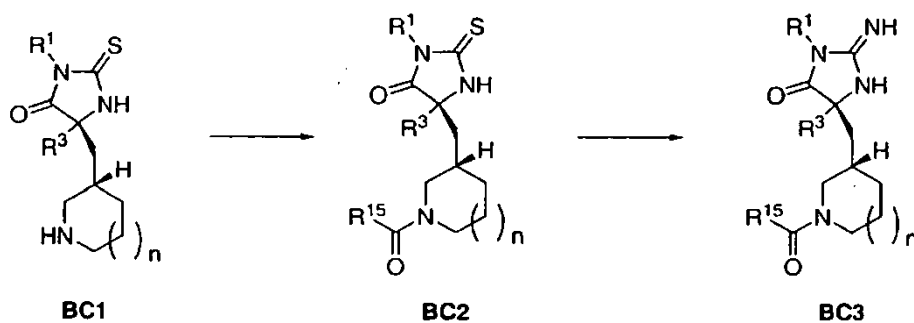
Procedimiento BB**Procedimiento BB, Etapa 1;**

- 5 El compuesto **BB1** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) se convirtió en **BB2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) y **BB3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) que se separaron mediante una columna de gel de sílice eluida con EtOAc en hexano (0-15 %).

Procedimiento BB, Etapa 2;

- 10 El compuesto **BB4** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) se generó a partir de **BB2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) usando 20 % de TFA en DCM.

Los siguientes compuestos se generaron usando un procedimiento similar:

**Procedimiento BC**

- 15 **Procedimiento BC, Etapa 1;**

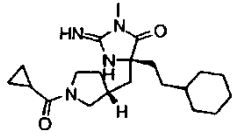
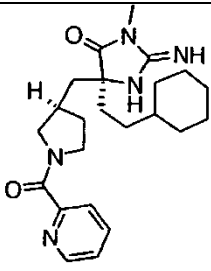
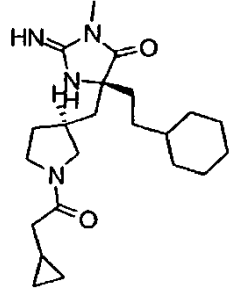
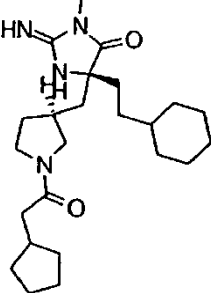
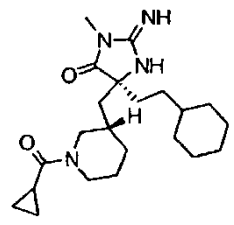
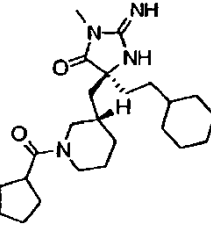
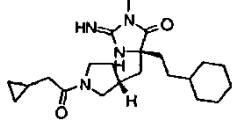
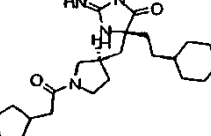
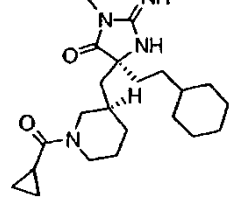
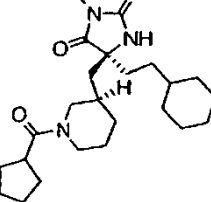
El compuesto **BC2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15}=\text{m-piridilo}$) se obtuvo a partir de **BC1** ($n=1$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) usando el Procedimiento L Etapa 2.

Procedimiento BC, Etapa 2;

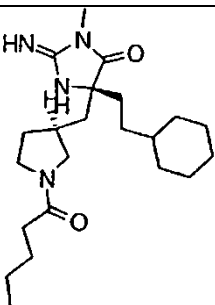
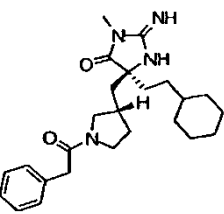
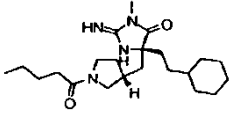
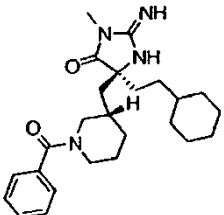
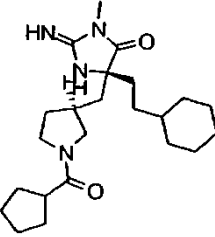
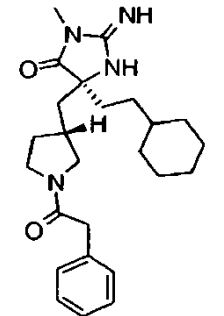
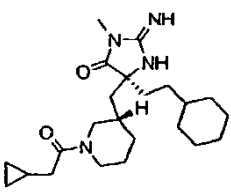
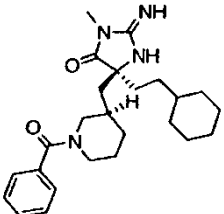
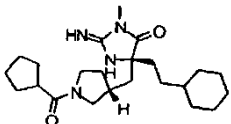
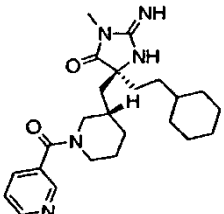
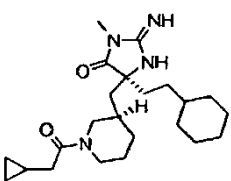
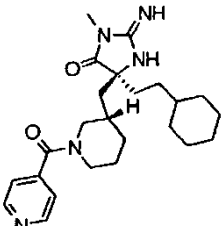
El compuesto **BC3** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclohexiletilo$ y $R^{15}=m\text{-piridilo}$) se obtuvo a partir de **BC2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^3=ciclohexiletilo$ y $R^{15}=m\text{-piridilo}$) usando el Procedimiento L Etapa 3.

Los siguientes compuestos se generaron usando un procedimiento similar:

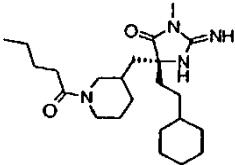
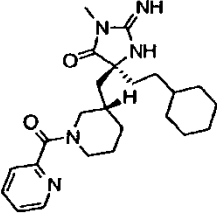
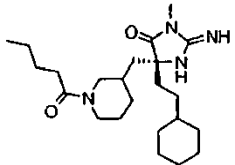
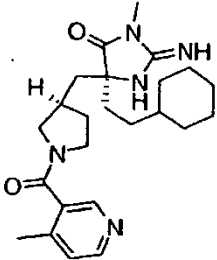
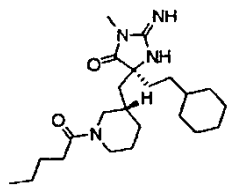
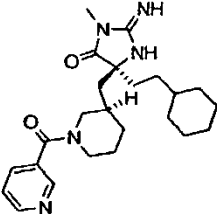
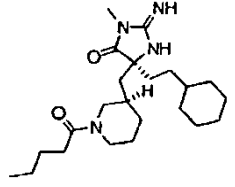
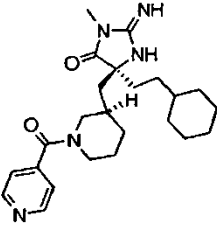
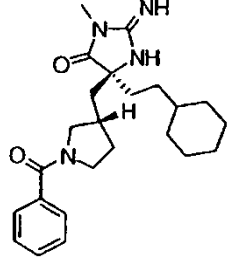
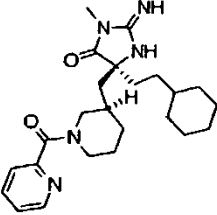
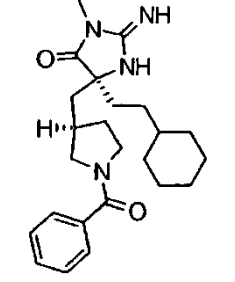
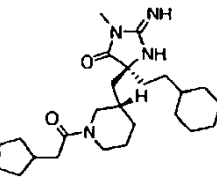
5

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
552		374	375	574		411	412
553		388	389	575		416	417
554		388	389	576		416	417
555		388	389	577		416	417
556		388	389	578		416	417

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
557		390	391	579		424	425
558		390	391	580		424	425
559		402	403	581		424	425
560		402	403	582		424	425
561		402	403	583		425	426
562		402	403	584		425	426

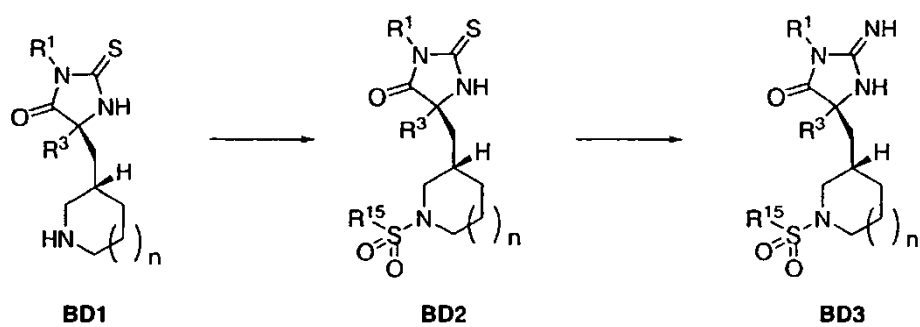
(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
563		404	405	585		425	426
564		404	405	586		425	426
565		404	405	587		425	426
566		404	405	588		425	426
567		410	411	589		425	426
568		410	411	590		430	431

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
569		411	412	591		430	431
570		411	412	592		438	439
571		411	412	593		438	439
572		411	412	594		439	440
573		411	412				

Procedimiento BD



Procedimiento BD, Etapa 1;

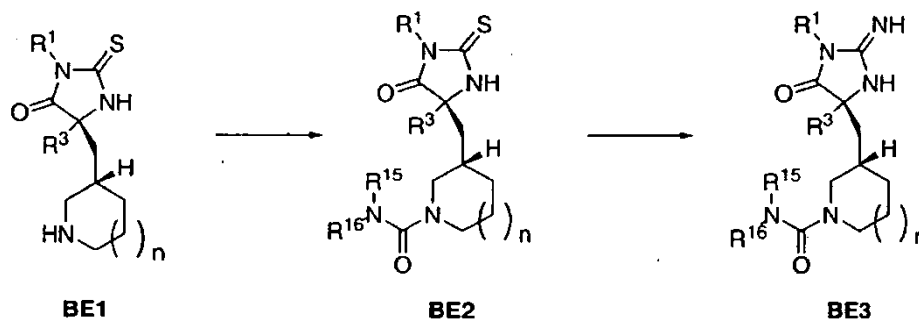
El compuesto **BD2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15}=\text{Ph}$) se obtuvo a partir de **BD1** ($n=1$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$) usando el Procedimiento N, Etapa 1.

Procedimiento BD, Etapa 2;

- 5 El compuesto **BD3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15}=\text{Ph}$) se obtuvo a partir de **BD2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^3=\text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15}=\text{m-piridilo}$) usando el Procedimiento N, Etapa 2.

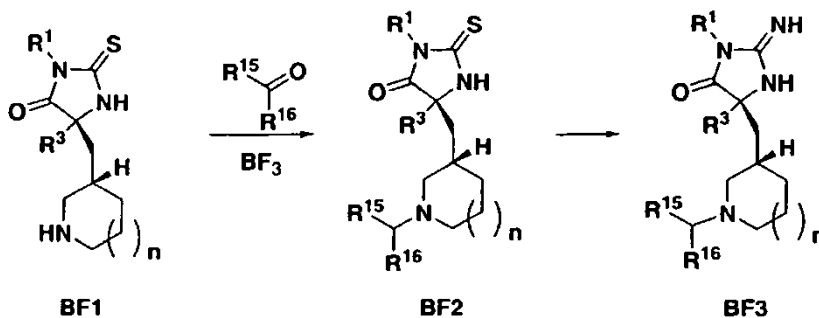
Los siguientes compuestos se generaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
595		440	441	596		460	461

Procedimiento BE

Un procedimiento similar al Procedimiento M se adaptó para estas transformaciones. Los siguientes compuestos se generaron a partir de procedimientos similares.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
597		405	406	598		439	440

Procedimiento BF

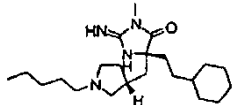
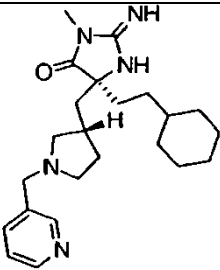
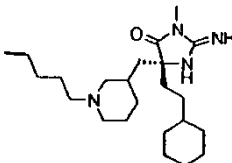
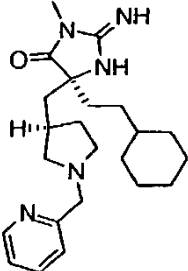
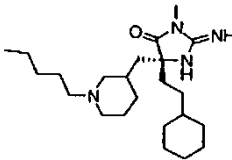
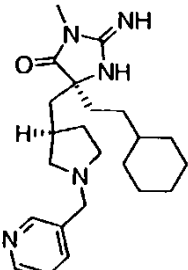
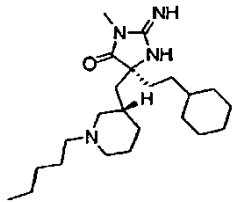
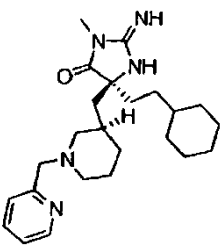
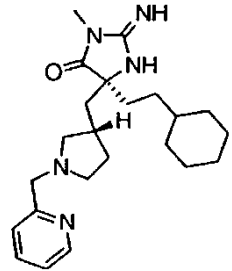
Procedimiento BF, Etapa 1:

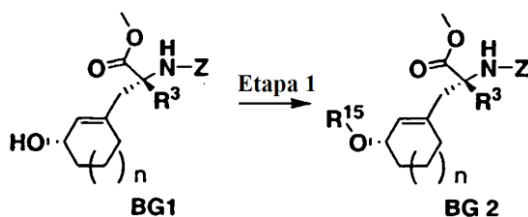
Se usó un procedimiento similar al Procedimiento T, Etapa 1 para la síntesis de **BF2** ($n=1$, $R^1=Me$ y $R^3=$ fenetilo, $R^{15}=H$ y $R^{16}=n$ -propilo).

Procedimiento BF, Etapa 2:

- 5 Se adaptó un procedimiento similar al Procedimiento L Etapa 3 para esta transformación.

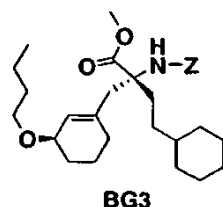
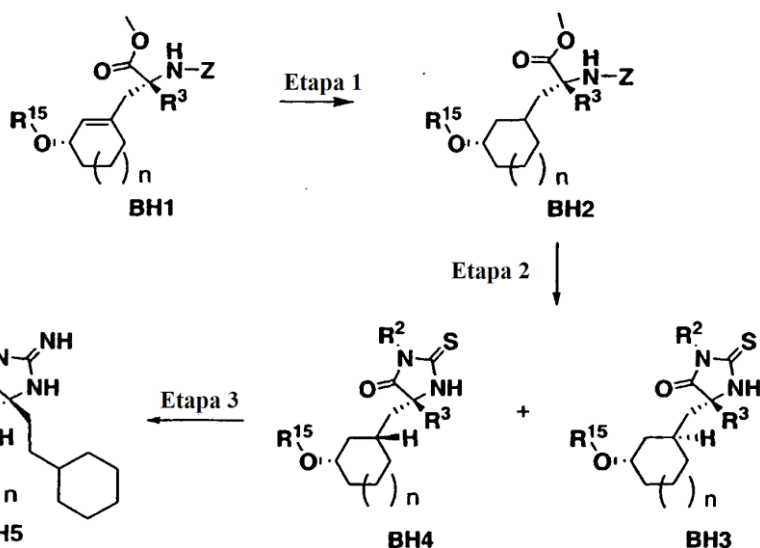
Los siguientes compuestos se generaron usando procedimientos similares.

N°	Estructura	MW	m/e obs.	N°	Estructura	MW	m/e obs.
599		376	377	604		397	398
600		390	391	605		397	398
601		390	391	606		397	398
602		390	391	607		411	412
603		397	398				

Procedimiento BG**Procedimiento BG:**

5 A una solución de **BG1** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo) (0,136 g, 0,31 mmoles) en CH_2Cl_2 se añadió 2,6-lutidina, AgOTf y yoduro de butilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **BG2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^{15} =n-butilo) (0,124 g, 0,25 mmoles, rendimiento del 80 %). EM m/e: 426,1 (M-OBu).

Se preparó el siguiente compuesto usando un procedimiento similar:

**Procedimiento BH****Procedimiento BH, Etapa 1.**

15 El compuesto **BH1** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo) (0,060 g, 0,12 mmoles) y 5 % de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,040 g) en EtOAc (1 ml)/MeOH (0,2 ml) se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la solución se concentró. La mezcla de productos en bruto **BH2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo) siguió a la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento BH, Etapa 2.

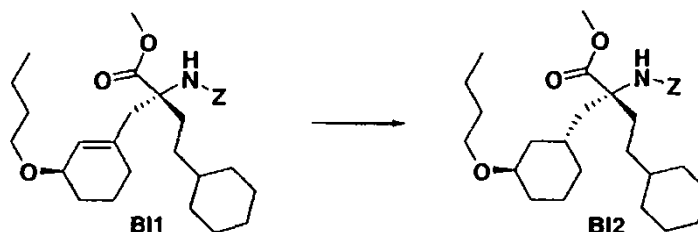
20 Una solución de **BH2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo) se convirtió en una mezcla de productos de **BH4** y **BH3** usando un procedimiento similar al Procedimiento C Etapa 1. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/hexanos dando **BH4** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo) (0,032 g, 0,078 mmoles, rendimiento del 56 %) y **BH3** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo) (0,008 g, 0,020 mmoles, rendimiento del 14 %). Para **BH4** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo), EM m/e: 409,1 (M+H). Para **BH3** ($n=1$, R^2 =Me, R^3 =ciclohexiletilo y R^{15} =n-butilo), EM m/e: 409,1 (M+H).

Procedimiento BH, Etapa 3.

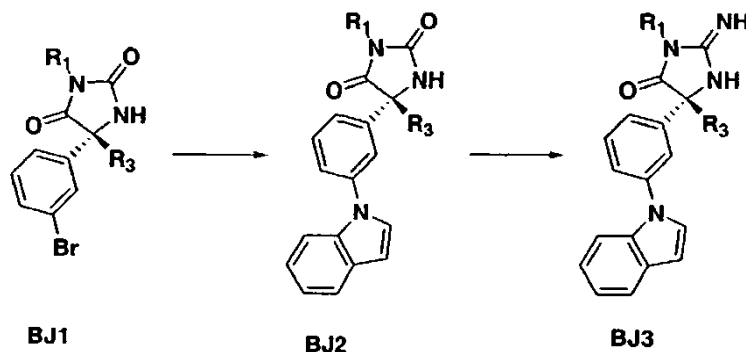
El compuesto **BH4** ($n=1$, $R^2=Me$, $R^3=ciclohexiletilo$ y $R^{15}=n-butilo$) (0,032 g, 0,078 mmoles) se convirtió en **BH5** ($n=1$, $R^2=Me$, $R^3=ciclohexiletilo$ y $R^{15}=n-butilo$) (0,016 g, 0,043 mmoles, rendimiento del 57 %) usando un procedimiento similar al Procedimiento A, Etapa 3. EM m/e: 392,1 (M+H).

5 El siguiente compuesto se generó usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
608		391	392	610		391	392
609		391	392				

Procedimiento BI

10 Una solución de **BI1** (0,020 g, 0,040 mmoles) en DCM (1 ml) se desgasificó usando un procedimiento de congelación/bombeo/descongelación (4x). Al final del cuarto ciclo se añadió catalizador de Crabtree y el sistema se evacuó. Mientras se descongelaba, el sistema se cargó con gas hidrógeno, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2 . La reacción se concentró, y el aceite marrón se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **BI2** (0,011 g, 0,022 mmoles, rendimiento del 55 %). EM m/e: 368,2 (M+H).

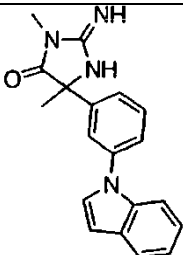
Procedimiento BJ**Procedimiento BJ, Etapa 1**

Una mezcla de 2 ml de solución de dioxano de **BJ1** ($R^1=Me$, $R^3=Me$) (140 mg, 0,5 mmoles) generada usando el

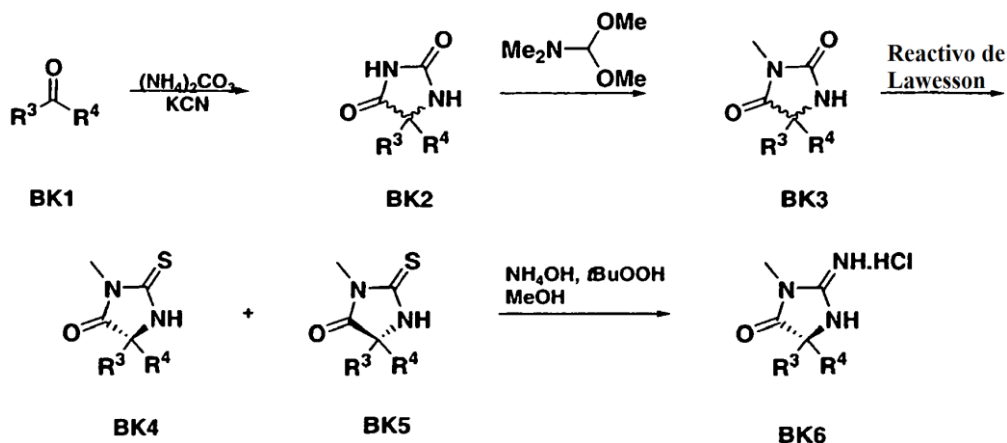
Procedimiento BK Etapas 1 y 2, indol (1,2 eq), t-butoxido de potasio (1,4 eq), Pd₂(dba)₃ (0,02 eq) y 2-di-t-butilfosfinobifenilo (0,04 eq) en un tubo cerrado se irradió en un horno microondas a 120°C durante 10 min y la mezcla se separó mediante una columna de gel de sílice dando **BJ2** (R¹=Me, R³=Me) (0,73 mg).

Procedimiento BJ, Etapa 2

- 5 **BJ2** (R¹=Me, R³=Me) se convirtió en **BJ3** (R¹=Me, R³=Me) usando el Procedimiento BK, Etapas 3 y 4. Masa obs. para **BJ3** (R¹=Me, R³=Me): 319,2.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
614		318	319

Procedimiento BK



10 Procedimiento BK, Etapa 1:

Se preparó hidantoína **BK2** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu) según el Procedimiento D, Etapa 1, a partir de la cetona **BK1** correspondiente (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu). Datos analíticos para **BK2** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu): (M+H) = 330,1.

Procedimiento BK, Etapa 2:

- 15 A una suspensión de hidantoína **BK2** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu) (138 mg, 0,419 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió dimetilformamida-dimetilacetal (0,11 ml, 0,84 mmoles). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 16 h y luego se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM) dando el producto **BK3** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu) (140 mg, 0,408 mmoles, 97 %), (M+H) = 344,1.

20 Procedimiento BK, Etapa 3:

- A una solución de una parte de **BK3** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu) (70 mg, 0,20 mmoles) en tolueno (1 ml) se añadió reactivo de Lawesson (107 mg, 0,26 mmoles). La mezcla resultante se dispuso en un baño de aceite a 60 °C durante 16 h y luego a 100 °C durante 24 h. Después de enfriarse hasta ta, la reacción se inactivó mediante la adición de varias gotas de HCl 1 N y luego se diluyó con EtOAc y KOH 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Este residuo en bruto se purificó por CCF preparativa (1000 µm de sílice, 15 % de EtOAc/DCM) dando dos diaestereómeros separados **BK4** (R³=N-bencil-3-piperidilo, R⁴=n-Bu) (24 mg, 0,067 mmoles, 33 %, EM: (M+H) = 360,2) y **BK5** (R³=N-bencil-m-piperidilo, R⁴=n-Bu) (22 mg, 0,062 mmoles, 31 %, EM: (M+H) =

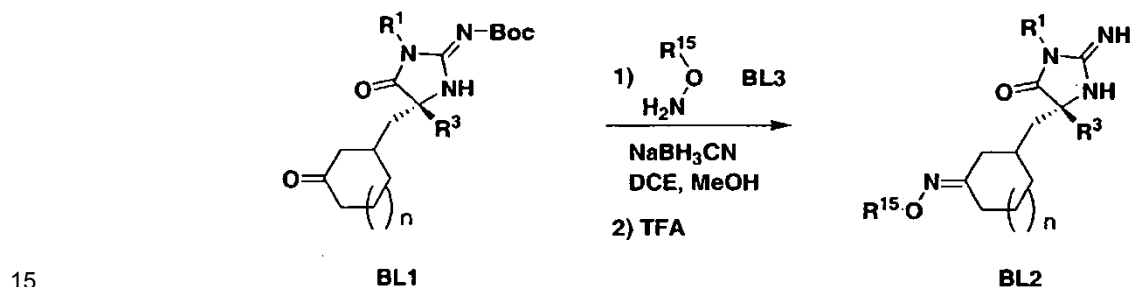
360,2).

Procedimiento BK, Etapa 4:

El diaestereómero **BK5** (R^3 =N-bencil-3-piperidilo, R^4 =n-Bu) se trató con NH_4OH (2 ml) e hidropéroxido de *t*-butilo (acuoso al 70 %, 2 ml) en MeOH (4 ml) durante 24 h. Después de la concentración, la muestra en bruto se purificó por CCF preparativa (sílice de 1000 mm, 7,5 % de NH_3 7 N/MeOH en DCM). La muestra resultante se disolvió en DCM (1 ml), se trató con HCl 4 N en dioxano durante 5 min y finalmente se concentró dando productos diaestereoméricos **BK7** (R^3 =N-bencil-3-piperidilo, R^4 =n-Bu) (12 mg, 0,029 mmoles, 43 %). RMN^1H (CD_3OD δ 7,60 (m, 2 H), 7,49 (m, 3 H), 4,39 (ABq, $J_{AB} = 12,8$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 42,1$ Hz, 2 H), 3,69 (m, 1H), 3,39 (d a, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3 H), 2,96 (m, 2 H), 2,45 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 3 H), 1,68 (d a, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,50 (dq, $J_d = 3,6$ Hz, $J_q = 12,8$ Hz, 1H), 1,36-1,22 (m, 4 H), 1,03 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). EM-CL: t_R (doblemente protonado) = 0,52 min (individualmente protonado) = 2,79 min; (M+H) para ambos picos = 343,2.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
615		281	282

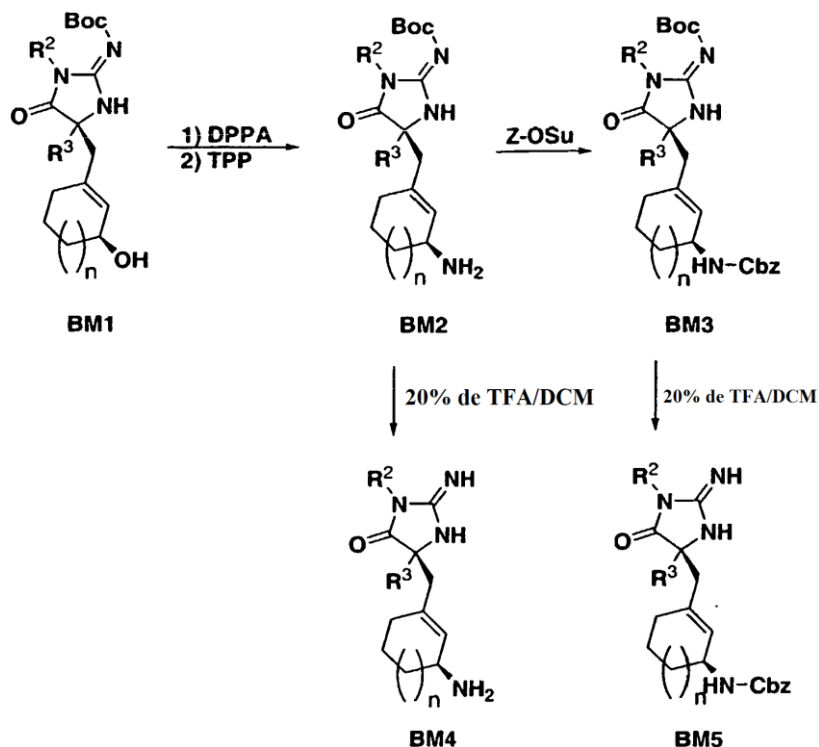
Procedimiento BL

A una solución metanólica de 2 ml de **BL1** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^1 =Me) (10 mg) se añadió **BL3** (sal de HCl, R^{15} =H, 2 eq) y NaOAc (2 eq) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se trató con 20 % de TFA en DCM durante 30 min antes de evaporar el disolvente y el residuo se purificó usando una HPLC de fase inversa dando **BL2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^1 = Me y R^{15} = H).

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
616		348	349	617		388	389

Procedimiento BM



Procedimiento BM, Etapa 1:

- 5 A una solución de tolueno (3 ml) de **BM1** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) (0,050 mg) se añadió 1,5 eq de difenilfosforilazida y 1,5 eq de DBU y la solución se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1 % de HOAc ac antes de secar la fase orgánica y evaporar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía usando EtOAc/Hex dando un producto que se trató con trifenilfosfina (2 eq) en THF (1 % de agua) durante la noche dando **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) después de purificación en fase inversa.

Procedimiento BM Etapa 2:

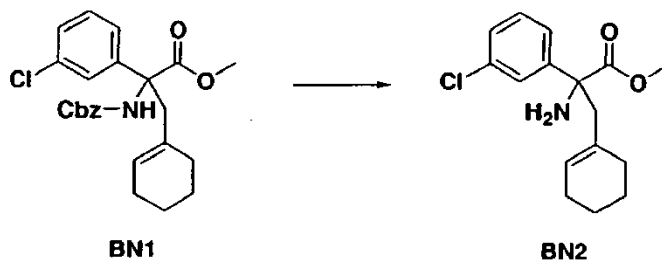
- 10 A una solución de DCM de **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) se añadió 1 eq de benciloxycarbonil-OSu y la reacción se agitó durante la noche antes de evaporar el disolvente y el residuo se cromatógrafió dando **BM3** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me).

El compuesto **BM4** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) y **BM5** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) se generaron a partir de **BM2** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) y **BM3** ($n=1$, R^3 =ciclohexiletilo, R^2 =Me) mediante desprotección de Boc.

- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un procedimiento similar:

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
618		332	333	619		468	469

Procedimiento BN

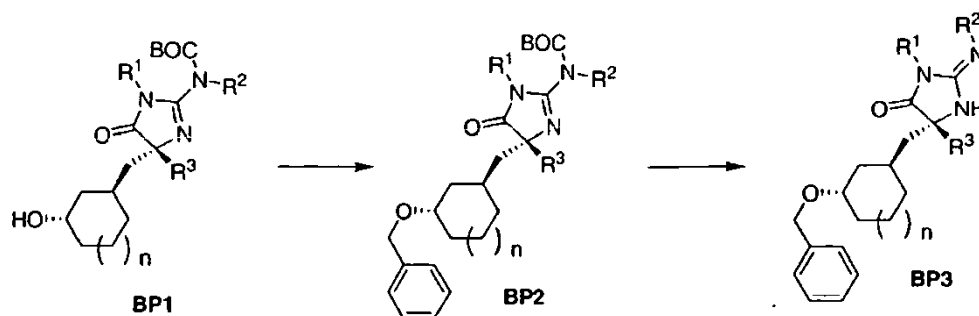


5 Una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg), trietilamina (17 microlitros), trietilsilano (11 microlitros) y **BN1** (20 mg) en DCM se hidrogenó a 1 atm a ta durante 1,5 h antes de que la reacción se filtrara a través de una almohadilla de Celite dando **BN2** después de eliminar el disolvente.

Procedimiento BO

Los siguientes compuestos se generaron mediante desprotección de Boc del material de partida correspondiente usando 50 % de TFA en DCM, ta 30 min.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
620		266	267	624		288	289
621		266	267	625		320	321
622		274	275	626		320	321
623		274	275				

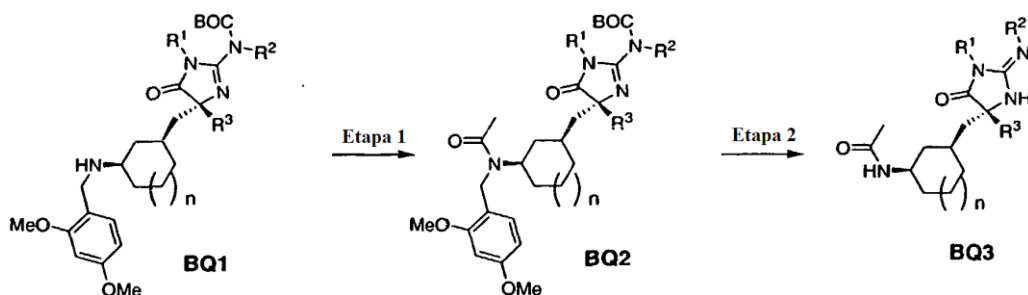
Procedimiento BP**Procedimiento BP, Etapa 1**

- 5 A una solución de **BP1** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,012 g, 0,028 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,010 ml, 0,086 mmoles), AgOTf (0,024 g, 0,093 mmoles) y bromuro de bencilo (0,010 ml, 0,084 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se filtró, y después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa dando **BP2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,010 g, 0,019 mmoles). EM m/e: 526,1 (M+H).

Procedimiento BP, Etapa 2

- 10 **BP3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) se preparó a partir de **BP2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) usando 30 % de TFA/DCM. EM m/e: 426,1 (M+H).

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
627		425	426

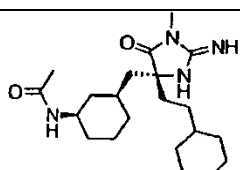
Procedimiento BQ**Procedimiento BQ Etapa 1:**

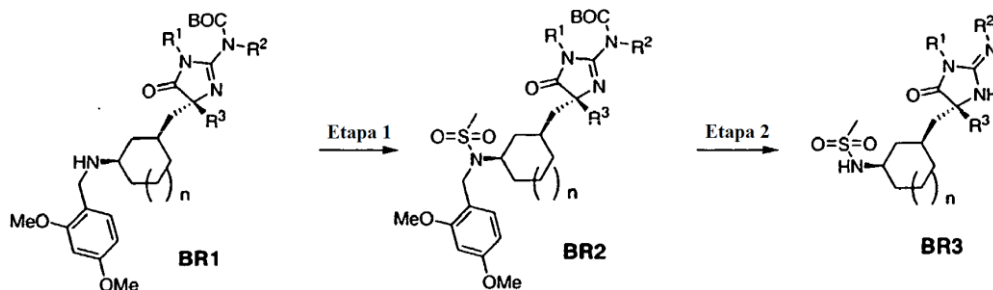
BQ1 se preparó según el Procedimiento AZ.

- 20 A una solución de **BQ1** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,004 g, 0,007 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se añadió DIEA (0,007 ml, 0,040 mmoles), ácido acético (0,001 ml, 0,017 mmoles), HOBt (0,003 g, 0,019 mmoles) y EDCI (0,003 g, 0,016 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **BQ2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,003 g, 0,005 mmoles). EM m/e: 627,1 (M+H).

Procedimiento BQ Etapa 2:

- 25 **BQ2** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,003 g, 0,005 mmoles) se trató con 20 % de TFA/ CH_2Cl_2 (1 ml) en presencia de resina de PS-tiofenol (0,030 g, 1,42 mmoles/g) durante 3 horas. La solución se filtró y se concentró produciendo **BQ3** ($n=1$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,002 g, 0,005 mmoles). EM m/e: 377,2 (M+H).

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
628		376	377

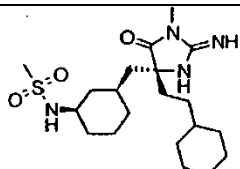


Procedimiento BR, Etapa 1:

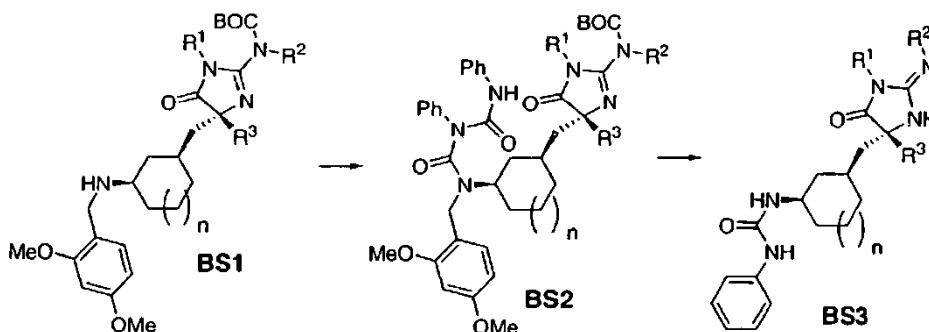
- 5 A una solución de **BR1** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) (0,004 g, 0,007 mmoles) en piridina (0,2 ml) se añadió DMAP (algunos cristales) y cloruro de metilsulfonilo (3 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se eliminó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Después de la concentración, el residuo marrón se purificó por HPLC de fase inversa dando **BR2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) (0,003 g, 0,004 mmoles). EM m/e: 663,2 (M+H).

Procedimiento BR, Etapa 2:

- 10 **BR3** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) se preparó a partir de **BR2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) siguiendo un procedimiento similar al Procedimiento BQ Etapa 2. EM m/e: 413,1 (M+H).

Nº	Estructura	MW	m/e obs.
629		412	413

Procedimiento BS



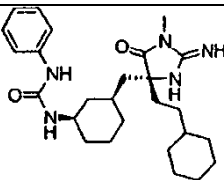
- 15 **Procedimiento BS Etapa 1:**

A una solución de **BS1** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) (0,003 g, 0,006 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se añadió isocianato de fenilo (2 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **BS2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) (0,002 g, 0,002

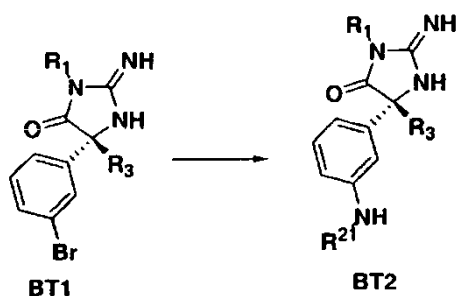
mmoles). EM m/e: 823,5 (M+H).

Procedimiento BS Etapa 2:

El compuesto **BS2** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) se sometió a las mismas condiciones en el Procedimiento BQ Etapa 2. La mezcla en bruto preparada anteriormente se trató con LiOH (0,006 g, 0,25 mmoles) en MeOH (0,3 ml) durante 2 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **BS3** ($n=1$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=ciclohexiletilo$) (0,0012 g, 0,002 mmoles). EM m/e: 454,1 (M+H).

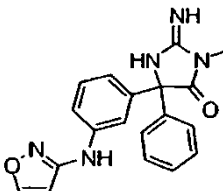
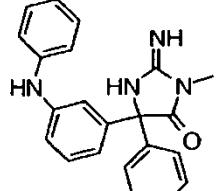
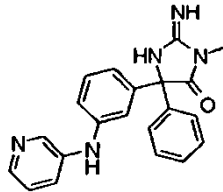
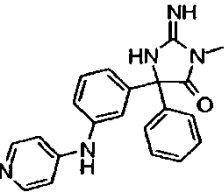
Nº	Estructura	MW	m/e obs.
630		453	454

Procedimiento BT



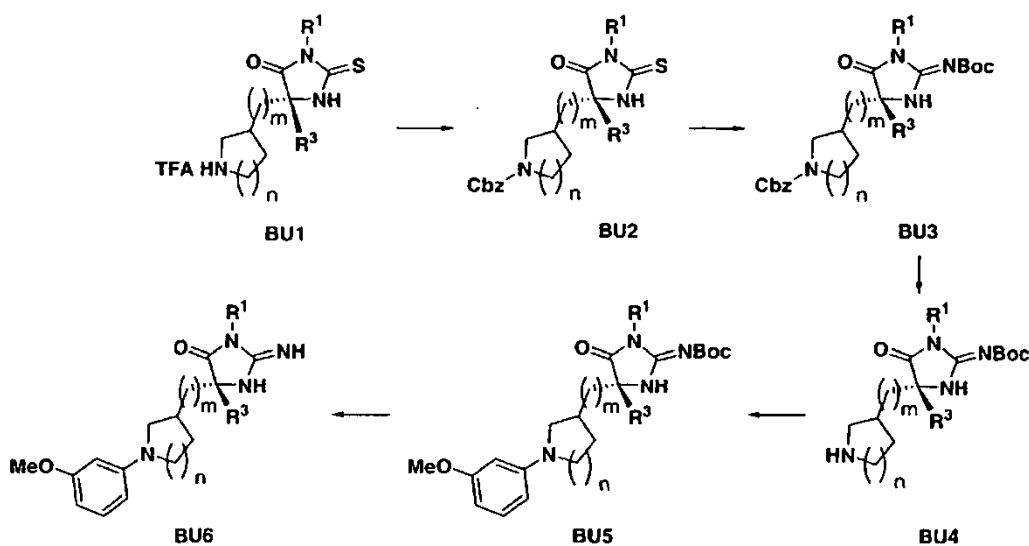
Procedimiento BT:

A un matraz redondo se añadieron compuesto **BT1** ($R^1=Me$, $R^3=Me$) (100 mg, 0,29 mmoles), tolueno anhidro (2 ml), 3-aminopiridina (55 mg, 0,58 mmoles) y 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (17 mg, 0,058). La solución se desgasificó entonces por N_2 durante 2 minutos antes de añadir NaO-*t*-Bu (61 mg, 0,638 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,029 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 22 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua fría y se extrajo por CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó entonces sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el residuo concentrado se separó por CCF ($CH_3OH:CH_2Cl_2=1:10$) y HPLC de fase inversa (10 %-100 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) para producir el compuesto deseado **BT2** ($R^1=Me$, $R^3=Me$ y $R^{21}=m$ -piridilo) como una sal de formiato (23,6 mg, sólido blanco, 20 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,50-6,90 (m, 13H), 3,14 (s, 3H) EM m/e 358 (M+H).

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
631		347	348	632		156	357
633		357	358	635		357	358

(continuación)

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
634		357	358	636		358	359

Procedimiento BU**5 Procedimiento BU, Etapa 1,**

A un matraz redondo que contiene **BU1** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (99 mg, 0,307 mmoles) de la sal de ácido trifluoroacético de derivado de pirrolidina en 5 ml de DCM se añadieron (86 μl , 0,614 mmoles) de trietilamina seguido de la adición de (76 mg, 0,307 mmoles) de N-(benciloxicarbonilo)succinimida. Agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Diluir la mezcla con DCM y extraer con solución de NaHCO_3 saturada, luego agua. Recoger la porción orgánica y secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar a vacío. Purificar por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 al 60 % de EtOAc/hexanos) dando **BU2** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (130 mg, 0,284 mmoles, rendimiento del 93 %). EM m/e: 458,1 (M+H).

Procedimiento BU, Etapa 2,

A una solución de **BU2** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (130 mg) en 1 ml de MeOH en un vial de reacción se añadieron 0,5 ml de una solución de 70 % de $t\text{BuOOH}$ en agua y 0,5 ml de NH_4OH . Cerrar el vial y agitar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró a vacío. La mezcla se diluyó con 1 ml de MeOH y se añadió una mezcla de 30 mg de NaHCO_3 y Boc_2O (87 mg, 0,398 mmoles). La mezcla de solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de concentrarse y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/hexanos dando **BU3** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (90 mg, 0,167 mmoles, rendimiento del 58 %). EM m/e: 541,1, 441,1 (M+H).

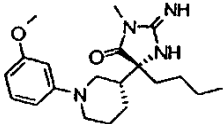
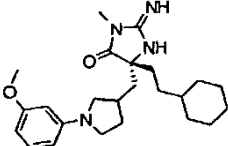
Procedimiento BU, Etapa 3,

Una solución de **BU3** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (90 mg, 0,167 mmoles) en 5 ml de MeOH se hidrogenó usando 100 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20 % peso/peso) a 1 atm durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con MeOH. La concentración de las porciones orgánicas recogidas a vacío dio **BU4** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (47 mg, 0,116 mmoles, rendimiento del 70 %). EM m/e: 407,1 (M+H).

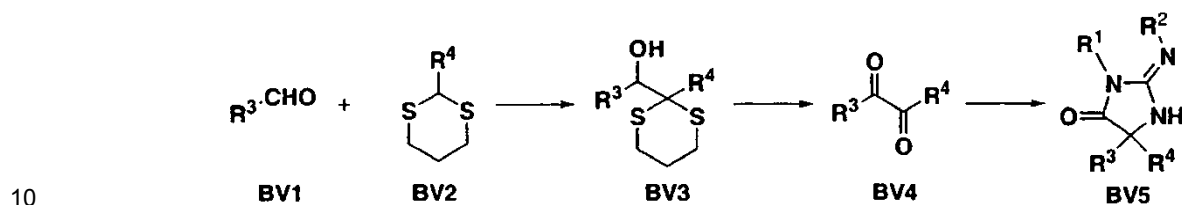
Procedimiento BU, Etapa 4,

A un vial que contenía 10 mg de tamices moleculares de 4 Å en polvo se añadió ácido 3-metoxifenilborónico (60 mg, 0,395 mmoles), luego 3 ml de MeOH anhidro. A esta mezcla se añadió piridina (100 ml, 0,650 mmoles), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7

mg, 0,038 mmoles) y **BU4** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (7,83 mg, 0,019 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h antes de inactivarse con 0,25 ml de amoníaco 7 N en solución de metanol. La mezcla de reacción se extrajo con agua y DCM y las fases orgánicas se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC de fase inversa dando un producto que se trató con 5 ml de 40 % de TFA en DCM durante 5 h. Después de eliminar los volátiles, el residuo se purificó usando un sistema de HPLC de fase inversa proporcionando **BU5** ($m = 1$, $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$ y $R^2 = m\text{-MeOPh}$) como la sal de ácido fórmico (0,7 mg, 0,0015 mmoles, rendimiento del 30,1 %). EM m/e: 413,1 (M+H).

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
637		258	359	638		412	413

Procedimiento BV



Procedimiento BV Etapa 1:

El procedimiento se adaptó de un procedimiento bibliográfico (Page y col., Tetrahedron 1992, 35, 7265-7274)

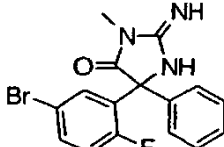
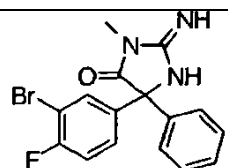
15 Una solución de hexano de nBuLi (4,4 ml, 11 mmoles) se añadió a una solución a -78°C de **BV2** ($R^4 = \text{fenilo}$) (2,0 g, 10 mmoles) en THF (47 ml). Después de 60 minutos a -78°C se añadió una solución de **BV1** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$) (2,24 g, 11 mmoles) y la reacción se calentó lentamente a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice usando 4-10 % de EtOAc/hexanos dando un sólido blanco **BX3** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$ y $R^4 = \text{fenilo}$) (1,69 g, 4,23 mmoles, 42 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,61 (m, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 6,94 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,15 (sa, 1 H), 2,57-2,73 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H).

20 Procedimiento BV Etapa 2:

25 Una solución de **BV3** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$ y $R^4 = \text{fenilo}$) (1,69 g, 4,23 mmoles) en acetona (40 ml) se añadió lentamente mediante embudo de adición a una solución a 0°C de N-bromosuccinimida (NBS, 11,3 g, 63,3 mmoles) en acetona (200 ml) y agua (7,5 ml). La mezcla se calentó lentamente a TA, y se extinguió después de 60 minutos con 10 % de Na_2SO_3 acuoso. Después de diluir con CH_2Cl_2 , las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (1x) y se secó sobre MgSO_4 . La concentración a vacío proporcionó un aceite que se sometió a cromatografía en gel de sílice usando 5 % de EtOAc/hexanos dando un sólido **BV4** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$ y $R^4 = \text{fenilo}$) (690 mg, 2,24 mmoles, 53 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (m, 1H), 7,93 (m, 3 H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2 H), 7,20 (m, 1H).

Procedimiento BX Etapa 3:

30 Se preparó **BV5** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$ y $R^4 = \text{fenilo}$ y $R^1 = \text{Me}$ y $R^2 = \text{H}$) a partir de **BV4** ($R^3 = 3\text{-bromo-4-fluorofenilo}$ y $R^4 = \text{fenilo}$) usando el Procedimiento AS, Etapa 4.

Nº	Estructura	MW	m/e obs.	Nº	Estructura	MW	m/e obs.
639		261	362	640		261	NA

Ensayo FRET de catepsina D humana.

Este ensayo puede ejecutarse tanto en forma continua como de punto final. La catepsina D es una proteasa aspártica que posee baja secuencia primaria todavía significativa para homología de sitio activo con la proteasa aspártica humana BACE1. BACE1 es una diana reductora de amiloide para enfermedad de Alzheimer. Los ratones con gen catepsina D inactivado mueren en el plazo de semanas después del nacimiento debido a múltiples defectos GI, inmunes y del CNS.

Se ha descrito el sustrato usado más adelante (Y. Yasuda y col., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). Sustrato y enzima están comercialmente disponibles. Se determinó una Km de 4 uM en el laboratorio de los inventores para el sustrato de más adelante bajo las condiciones de ensayo descritas y es coherente con Yasuda y col.

El ensayo se ejecuta en un volumen final de 30 ul usando una placa negra Nunc de 384 pocillos. 8 concentraciones de compuesto se pre-incuban con enzima durante 30 min a 37 °C seguido de la adición de sustrato con incubación continuada a 37 °C durante 45 min. La tasa de aumento en la fluorescencia es lineal durante más de 1 h y se mide al final del periodo de incubación usando un lector de placas de Flex station de Molecular Devices. Las Ki se interpolan de las Cl₅₀ usando un valor de Km de 4 uM y la concentración de sustrato de 2,5 uM.

Reactivos

Acetato de Na pH 5

1 % de Brij-35 de solución concentrada al 10 % (Calbiochem)

DMSO

Catepsina D de hígado humano purificado (>95 %) (Nº de cat de Athens Research & Tecnology 16-12-030104)

Sustrato de péptido (Km=4 uM) Nº de cat de Bachem M-2455

Se usa pepstatina como inhibidor de control (Ki~0,5 nM) y está disponible de Sigma.

Placas negras de 384 pocillos Nunc 384

Condiciones de ensayo de tampón final

Acetato de Na 100 mM a pH 5,0

0,02 % de Brij-35

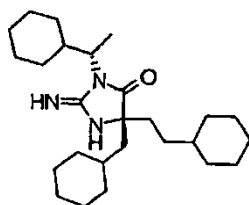
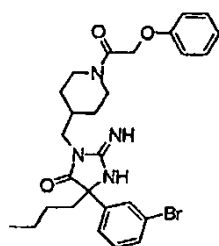
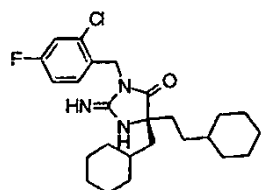
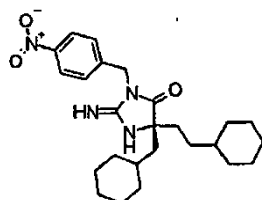
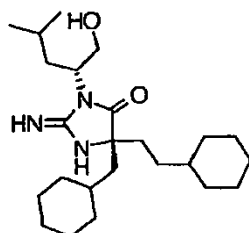
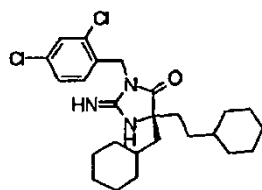
1 % de DMSO

El compuesto se diluye a 3x concentración final en tampón de ensayo que contiene 3 % de DMSO. Se añaden 10 ul de compuesto a 10 ul de enzima 2,25 nM (3x) diluida en tampón de ensayo sin DMSO, se mezclan brevemente, se centrifugan y se incuban a 37 °C durante 30 min. Se prepara 3x sustrato (7,5 uM) en 1x tampón de ensayo sin DMSO. Se añaden 10 ul de sustrato a cada pocillo, se mezclan y se centrifugan brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se incuban a 37 °C durante 45 min y se leen sobre lector de placas de fluorescencia compatible 384 usando una Ex de 328 nm y una Em de 393 nm.

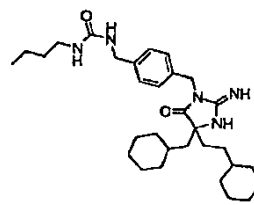
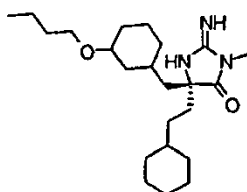
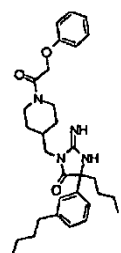
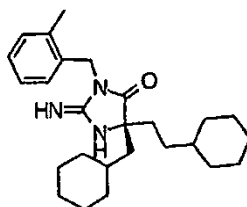
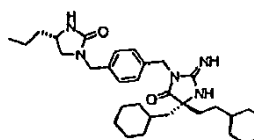
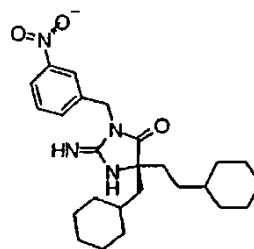
Los compuestos de la presente divulgación presentan intervalos de datos de Ki de hCathD de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 nM, preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 nM, más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 75 nM.

Lo siguiente son ejemplos de compuestos que presentan datos de Ki de hCathD inferiores a 75 nM. El compuesto marcado con un asterisco (*) es un compuesto de la presente invención; los restantes compuestos son compuestos de referencia.

estructura

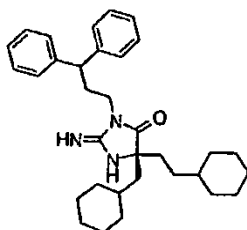


estructura

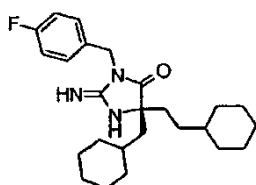
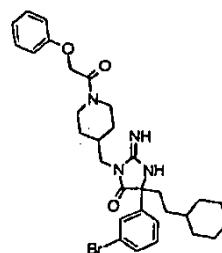
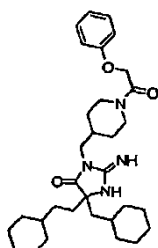
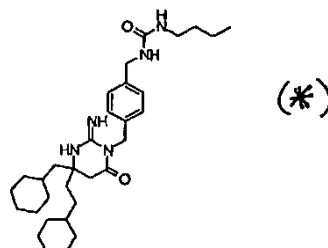


(continuación)

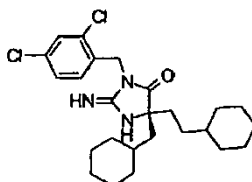
estructura



estructura



El siguiente compuesto de referencia



- 5 tiene un valor de K_i de hCath D de 0.45 nM.

Clonación de BACE-1. Expresión y purificación de proteínas.

Una forma soluble predicha de BACE1 humano (sBACE1, correspondiente a los aminoácidos 1-454) se generó a partir de ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 humano de longitud completa en la construcción pCDNA4/mycHisA; Universidad de Toronto) por PCR usando el kit de PCR de ADNc advantage-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Un fragmento HindIII/PmeI de pCDNA4-sBACE1 myc/His se hizo romo en los extremos usando Klenow y se subclonó en el sitio Stu I de pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Se generó un báculo recombinante de sBACE1mycHis por transposición en células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción de báculo de sBACE1 mycHis se transfectó en células Sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) con el fin de generar baculovirus recombinante. Células Sf9 se cultivaron en medio SF 900-II (Invitrogen) complementado con 3 % de SBF inactivado por calor y 0,5X solución de penicilina/estreptomicina (Invitrogen). Se usaron cinco mililitros de virus sBACEmyc/His purificado en placa de alto título para infectar 1 l de células Sf9 logarítmicamente en crecimiento durante 72 horas. Se sedimentaron células intactas por centrifugación a 3000 x g durante 15 minutos. El sobrenadante, que contiene sBACE1 secretado, se recogió y se diluyó al 50 % v/v con HEPES 100 mM, pH 8,0. El medio diluido se cargó sobre una columna Q-Sepharose. La columna Q-Sepharose se lavó con tampón A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

- 20 Se eluyeron proteínas de la columna Q-Sepharose con tampón B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos de proteína de la columna Q-Sepharose se reunieron y se cargaron sobre una columna de agarosa Ni-NTA. Entonces, la columna Ni-NTA se lavó con tampón C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Las proteínas unidas se eluyeron entonces con tampón D (tampón C + imidazol 250 mM). Las fracciones de proteína pico como se ha determinado por el ensayo de Bradford (Biorad, CA) se concentraron usando un concentrador Centricon 30 (Millipore). Se estimó que la

pureza de sBACE1 era de ~90 % como se evalúa por SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie. La secuenciación del extremo N indicó que más del 90 % de sBACE1 purificado contuvo el prodominio; de ahí que esta proteína se denomine sproBACE1.

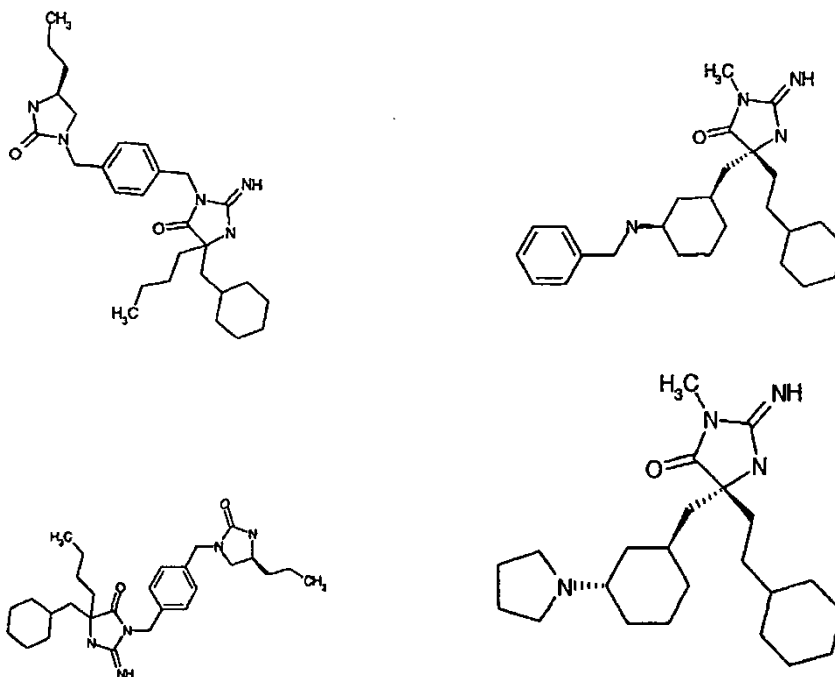
Ensayo de hidrólisis de péptidos.

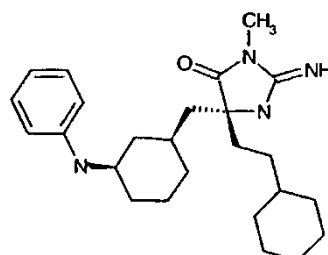
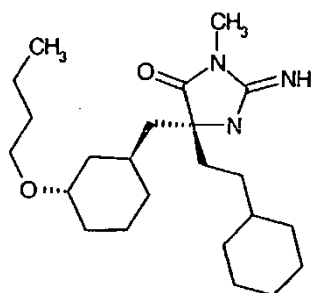
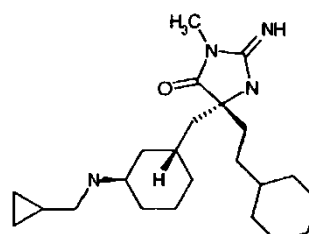
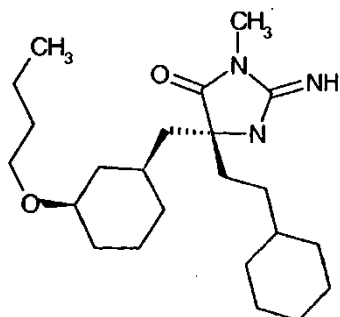
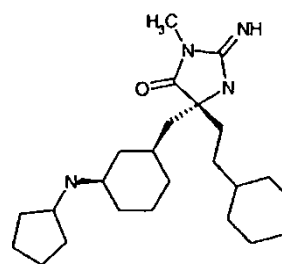
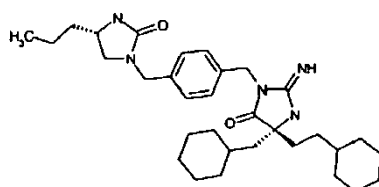
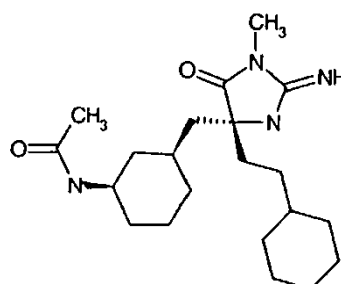
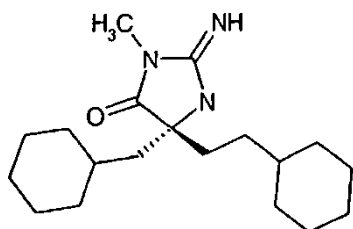
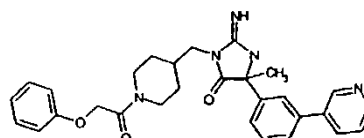
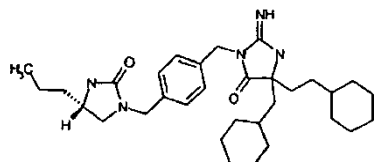
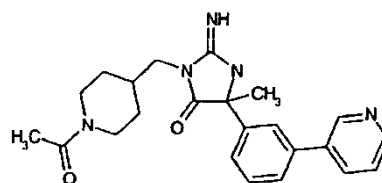
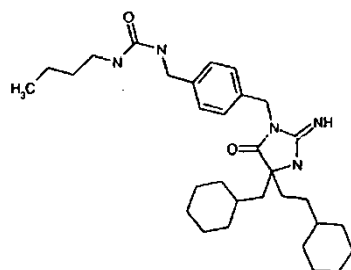
- 5 El inhibidor, sustrato APPsw marcado con EuK-biotina 25 nM (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; CIS-Bio International, Francia), péptido APPsw sin marcar 5 μ M (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sproBACE1 7 nM, PIPES 20 mM a pH 5,0, 0,1 % de Brij-35 (calidad de proteína, Calbiochem, San Diego, CA) y 10 % de glicerol se preincubaron durante 30 min a 30 °C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de sustrato en una alícuota de 5 μ l produciendo un volumen total de 25 μ l. Después de 3 h a 30 °C, las reacciones se terminaron mediante la adición de un volumen igual de 2x tampón de terminación que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, KF 0,5 M, 0,001 % de Brij-35, 20 μ g/ml de SA-XL665 (proteína de alofocianina reticulada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio International, Francia) (0,5 μ g/pocillo). Las placas se agitaron brevemente y se centrifugaron a 1200xg durante 10 segundos para sedimentar todo el líquido al fondo de la placa antes de la incubación. Las mediciones de HTRF se hicieron sobre un lector de placas Packard Discovery® HTRF usando luz láser de 337 nm para excitar la muestra seguido de un retardo de 50 μ s y mediciones simultáneas de emisiones tanto a 620 nm como a 665 nm durante 400 μ s.

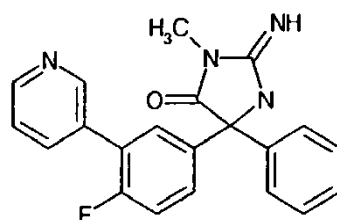
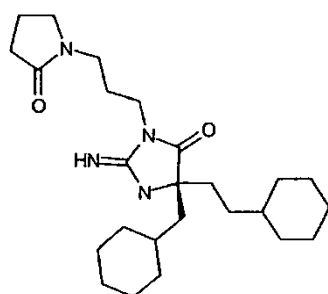
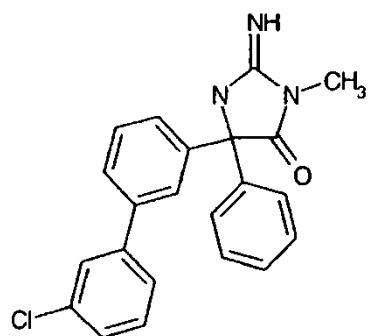
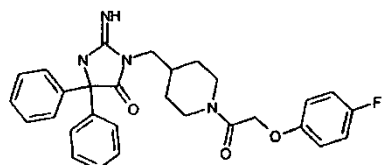
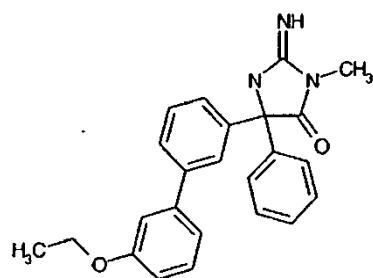
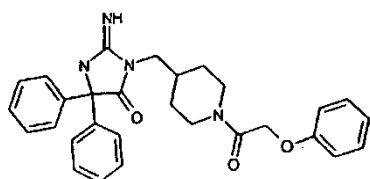
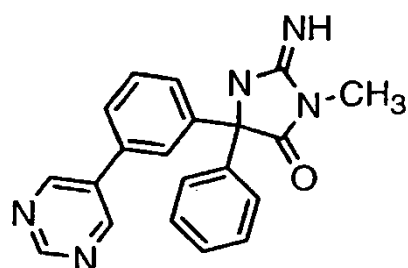
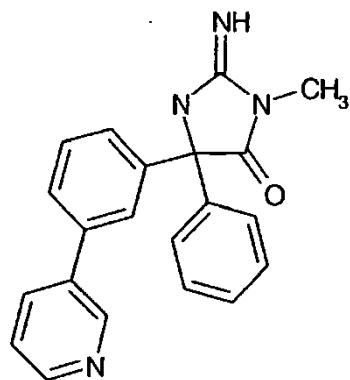
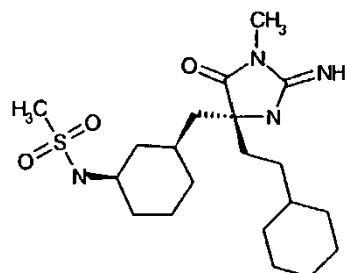
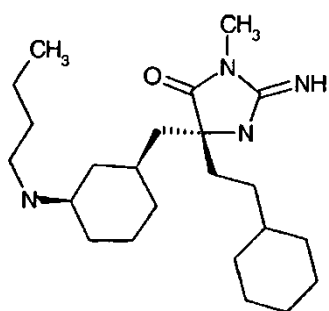
Las determinaciones de CI_{50} para inhibidores, (I), se determinaron midiendo el porcentaje de cambio de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido entre la fluorescencia relativa a 620 nm (relación 665/620) en presencia de concentraciones variables de I y una concentración fija de enzima y sustrato. Se realizó análisis de regresión no lineal de estos datos usando el software GraphPad Prism 3.0 seleccionando ecuación logística de cuatro parámetros, que permite una pendiente variable. $Y = \text{Pie} + (\text{Cima} - \text{Pie}) / (1 + 10^{((\text{LogCE50} - X) * \text{Pendiente de la cima})})$; X es el logaritmo de la concentración de I, Y es el porcentaje de cambio en la relación e Y empieza en el pie y va hasta la cima con una forma sigmoide.

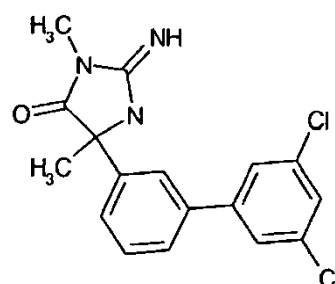
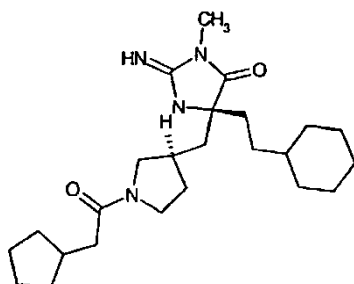
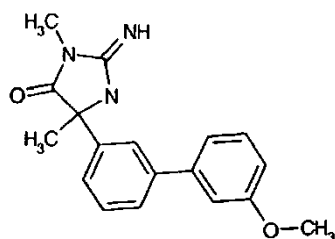
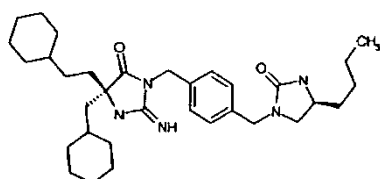
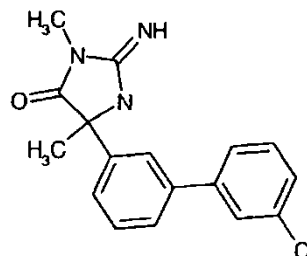
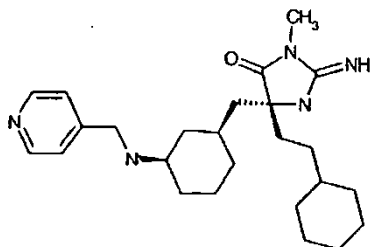
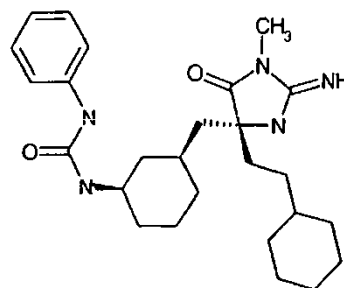
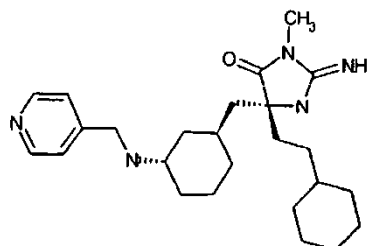
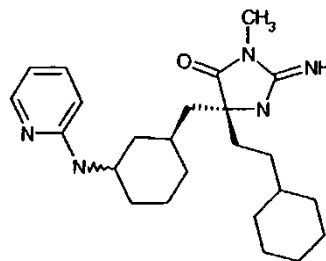
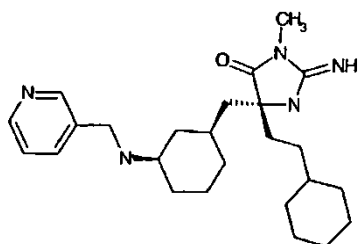
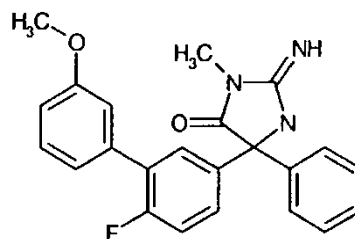
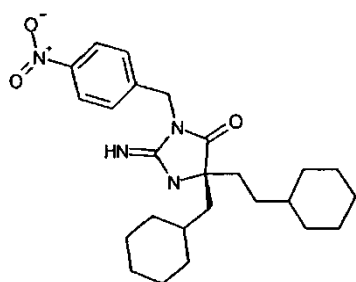
25 Los compuestos de la presente divulgación tienen un intervalo de CI_{50} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 μ M, preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 μ M, más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 μ M. El último compuesto en la Tabla M tiene un valor de CI_{50} de 0,35 μ M.

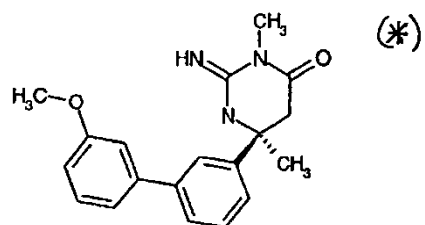
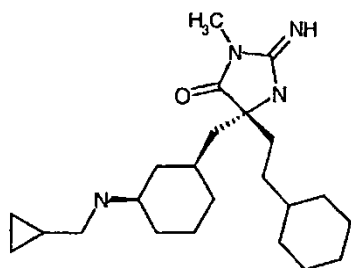
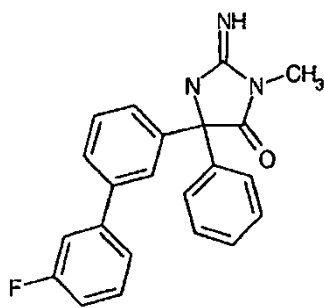
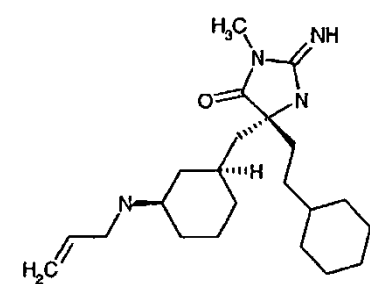
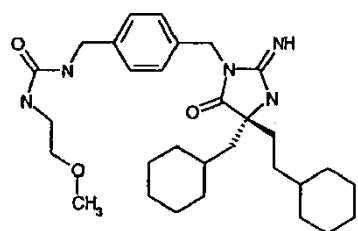
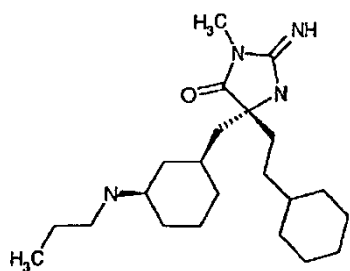
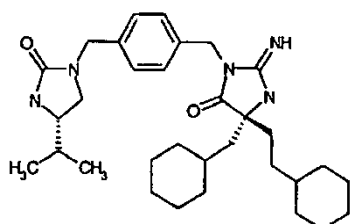
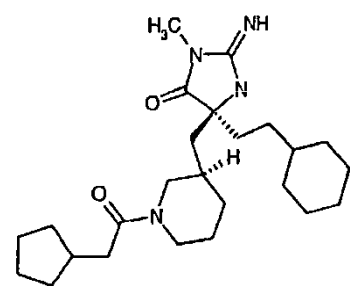
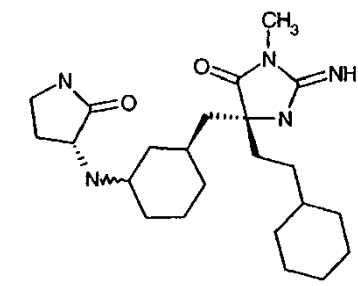
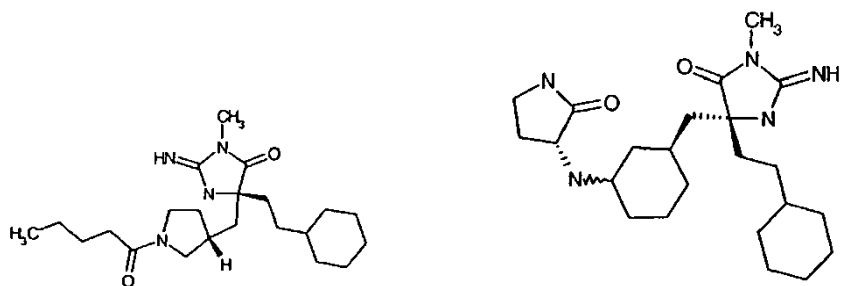
Ejemplos de compuestos inferiores a 1 μ M se enumeran a continuación. Los compuestos marcados con un asterisco (*) son compuestos de la presente invención; los restantes compuestos son compuestos de referencia.

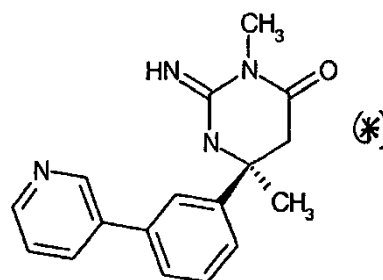
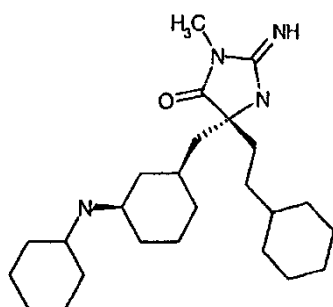










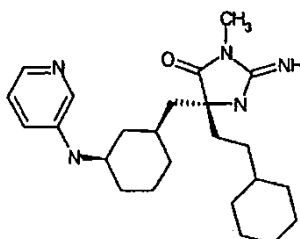


Ensayo de enzima renina madura humana:

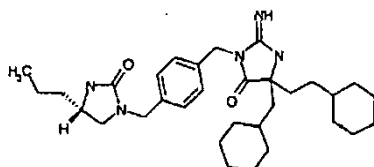
Se clonó renina humana de una biblioteca de ADNc de riñón humano y epítipo del extremo C marcado con la secuencia de V5-6His en pCDNA3.1. pCDNA3.1-renina-V5-6His se expresó establemente en células HEK293 y se purificó a >80 % usando cromatografía de afinidad por Ni convencional. El prodominio de renina-V5-6His humana recombinante se eliminó por proteólisis limitada usando TPCK-tripsina inmovilizada dando renina humana madura. La actividad enzimática de renina se monitorizó usando un sustrato de péptido de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) comercialmente disponible, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) en Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, NaCl 100 mM, 0,1 % de Brij-35 y 5 % de tampón DMSO durante 40 min a 30 grados Celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. La renina humana madura estuvo presente a aproximadamente 200 nM. La actividad inhibitora se definió como el porcentaje de disminución en la fluorescencia inducida por renina al final de la incubación de 40 min en comparación con controles de vehículo y muestras que carecen de enzima.

Compuesto de referencia

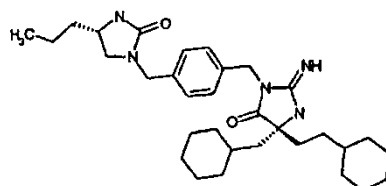
% de I de reninah a 100 µM



68,8



75,3



76,9

- 15 En casos de la presente divulgación referentes a una combinación de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de colinesterasa pueden usarse inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa. Ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriéndose tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

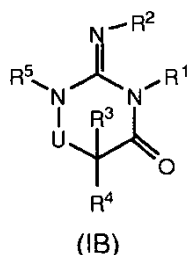
- 20 En casos de la presente divulgación referentes a una combinación de un compuesto de fórmula I con un antagonista muscarínico pueden usarse antagonistas m_1 o m_2 . Ejemplos de antagonistas m_1 se conocen en la técnica. Ejemplos de antagonistas m_2 también se conocen en la técnica; en particular, se desvelan antagonistas m_2 en las patentes de EE.UU. 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; y 6.458.812; y en el documento WO 03/031412.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en el presente documento, vehículos

- farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración por vía oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.
- Preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para administración intranasal.
- Preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden ser en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.
- También se incluyen preparaciones de forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida para administración tanto oral como parenteral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.
- Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser administrables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o tipo depósito como son convencionales en la materia para este fin.
- Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.
- Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente normalizadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.
- La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, según la aplicación particular.
- La dosificación actual empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que está tratándose. La determinación de la pauta de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.
- La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la presente divulgación y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán según el criterio del profesional clínico adjunto considerando factores tales como edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de los síntomas que están tratándose. Una pauta de dosificación diaria recomendada típica para administración por vía oral puede oscilar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 50 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.
- Si un compuesto de fórmula I se usa en combinación con un inhibidor de colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos pueden coadministrarse simultáneamente o secuencialmente, o puede administrarse una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral o parenteral convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, spray nasal, etc. La dosificación del inhibidor de colinesterasa puede determinarse a partir de material publicado, y puede oscilar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.
- Si van a administrarse composiciones farmacéuticas separadas de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa, pueden proporcionarse en un kit que comprende en un único envase un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recipiente separado que comprende un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando el compuesto de fórmula I y el inhibidor de colinesterasa presentes en cantidades de forma que la combinación sea terapéuticamente eficaz. Un kit es ventajoso para administrar una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben administrarse a diferentes intervalos de tiempo o cuando están en diferentes formas de dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural IB:



o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

5 U es $-C(R^6)(R^7)-$;

R^1 está seleccionado de H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^2 es H o alquilo;

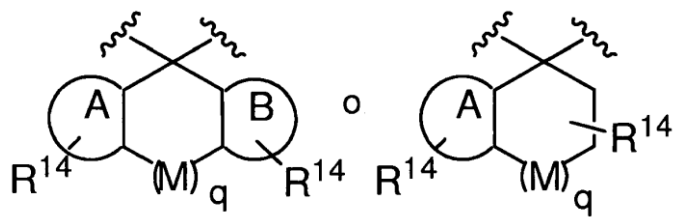
10 R^5 está seleccionado de H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

a condición de que R^1 y R^5 no se seleccionen ambos de $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

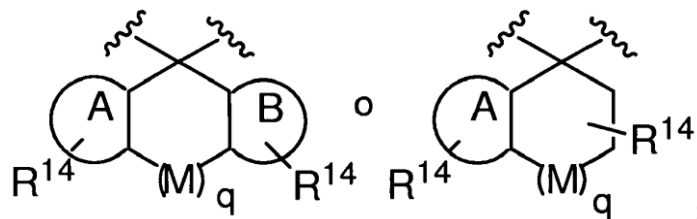
15 R^3 y R^4 están seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

20 R^6 y R^7 están seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

o R^3 y R^4 o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos se combinan para formar grupos multicíclicos de las siguientes fórmulas:



25 en las que M es $-CH_2-$, S, $-N(R^{19})-$ o O, A y B son independientemente arilo o heteroarilo y q es 0, 1 ó 2 a condición de que si q es 2, un M deba ser un átomo de carbono y si q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace; y con la condición de que si R^3 , R^4 , R^6 y R^7 forman dichos grupos multicíclicos



entonces los grupos R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no puedan combinarse para formar dichos grupos

multicíclicos;

R^8 está seleccionado independientemente de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{18}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

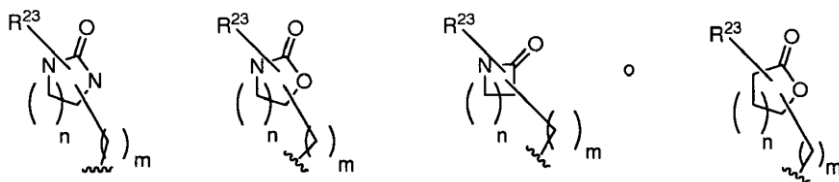
R^{10} está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

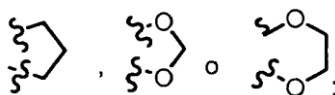
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



en las que R^{23} numera 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$ halógeno, heteroarilo, HO-alquiloxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquil)(arilo)$, $-C(O)N(alquil)(heteroarilo)$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquil)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquil)(arilo)$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$, $-O$ -heterocicloalquilo, $-O$ -cicloalquilalquilo, $-O$ -heterocicloalquilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquil)(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $-NHC(O)N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquil)S(O)_2N(alquil)(alquilo)$;

o dos restos R^{18} sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar



R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

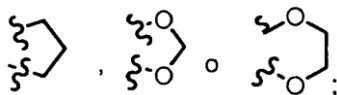
R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21}

independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ y -S(O)₂R¹⁵;

y donde que cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R²¹ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R²² independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alquil-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂-S(O)R¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵;

o dos restos R²¹ o dos restos R²² sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar



y si R²¹ o R²² están seleccionados del grupo constituido por -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶ y -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, R¹⁵ y R¹⁶ juntos pueden ser una cadena C₂ a C₄ en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo pueden sustituirse con -C(O)- o -N(H)- y R¹⁵ y R¹⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R²³;

R²³ es 1 a 5 grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴; y en los que cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R²³ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R²⁷ independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CF₃, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, alquil-C(O)OR²⁴, C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴;

R²⁴, R²⁵ y R²⁶ están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R²⁷-alquilo, R²⁷-cicloalquilo, R²⁷-cicloalquilalquilo, R²⁷-heterocicloalquilo, R²⁷-heterocicloalquilalquilo, R²⁷-arilo, R²⁷-arilalquilo, R²⁷-heteroarilo y R²⁷-heteroarilalquilo;

R²⁷ es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, -NO₂, halógeno, -CF₃, -CN, alquil-CN, -C(O)R²⁸, -C(O)OH, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NHR²⁹, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquilo)(arilo), -C(O)N(alquilo)(heteroarilo), -SR²⁸, -S(O)₂R²⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquilo)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR²⁸, -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂, -S(O)₂N(alquilo)(arilo), -OH, -OR²⁹, -O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁹, -N(alquilo)₂, -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquilo)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)C(O)NH(alquilo), -N(alquilo)C(O)N(alquilo)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquilo)S(O)₂N(alquilo)(alquilo);

R²⁸ es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R^{29} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

a condición de que ni R^1 ni R^5 sean $-C(O)-$ alquil-azetidinona o alquilo di-sustituido con $(-COOR^{15})$ o $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ y $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ o $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

5 a condición de que R^1 y R^5 no sean $-alquilaril-aril-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$ en la que R^{15} es H y R^{16} es heteroarilo; y

a condición de que el compuesto no sea: (i) 4,4-dimetil-2-amino-5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6-hidroxipirimidina; o (ii) 4,4-dietil-2-amino-5-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-6-hidroxipirimidina.

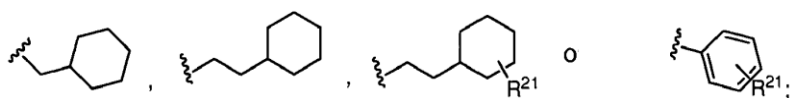
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 es H.

10 3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$.

15 4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados del grupo constituido por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo y cicloalquilalquilo.

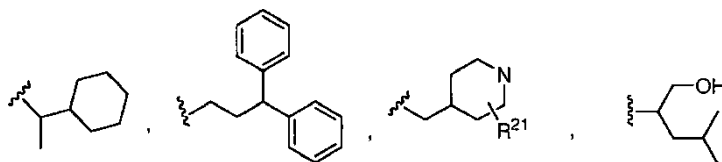
5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son independientemente

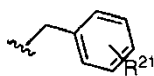


20 y

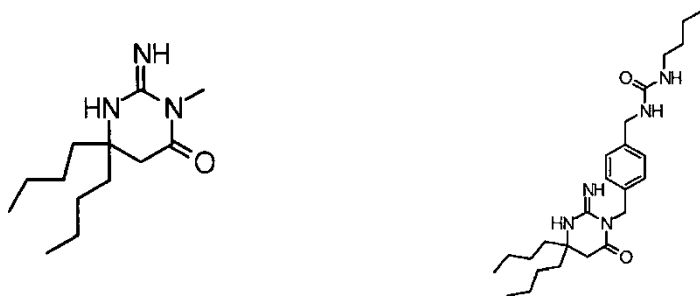
R^1 y R^5 son independientemente H, CH_3 ,

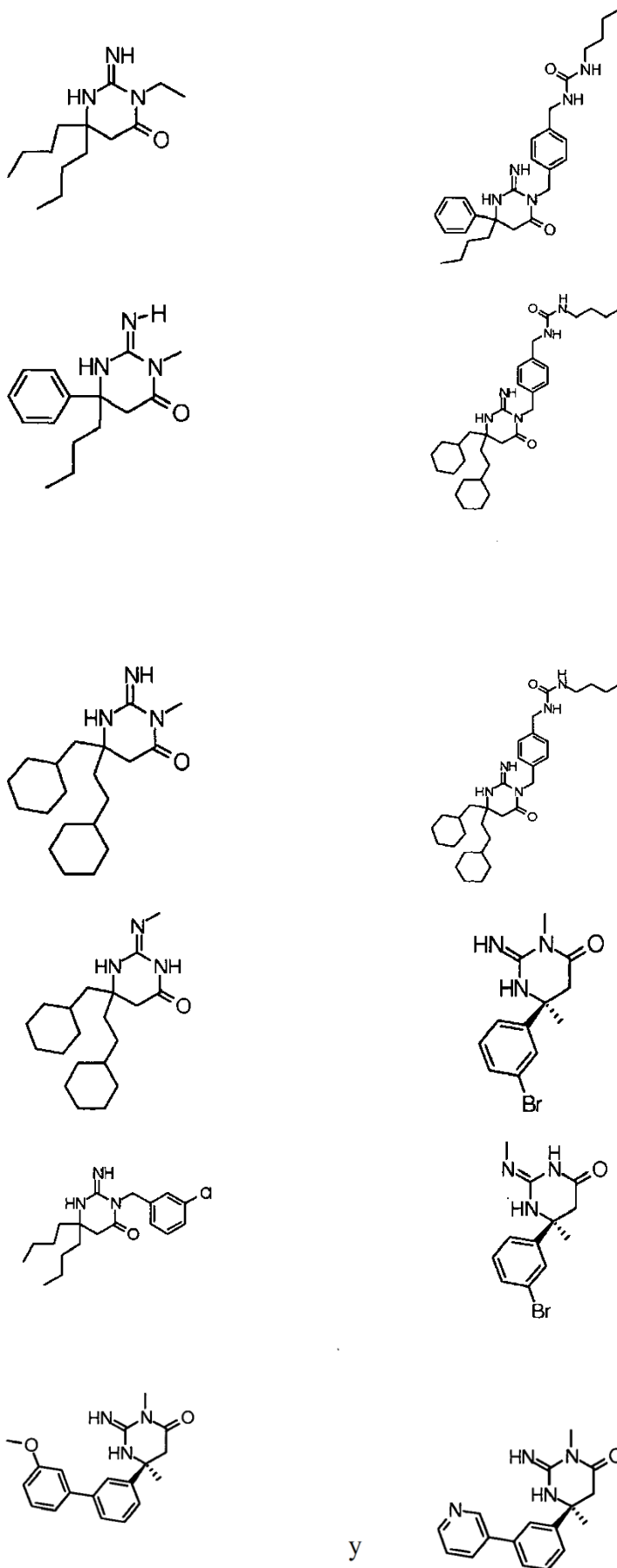


o



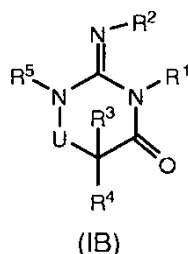
25 6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:





7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación precedente y un vehículo farmacéuticamente eficaz.

8. Un compuesto para su uso en un procedimiento para inhibir aspartilproteasa en un paciente, en donde el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IB:



5

o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

U es $-C(R^6)(R^7)-$;

10

R^1 está seleccionado de H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^2 está seleccionado de H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

15

R^5 está seleccionado de H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

a condición de que R^1 y R^5 no se seleccionen ambos de $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

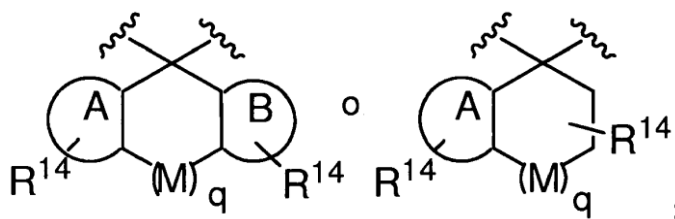
20

R^3 y R^4 están seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

25

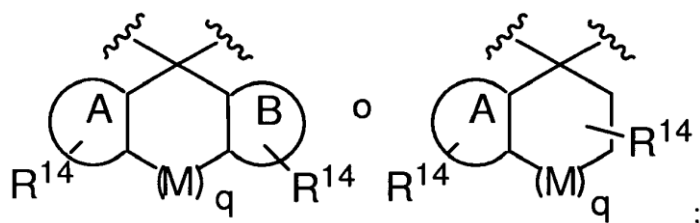
R^6 y R^7 están seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

o R^3 y R^4 o R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos se combinan para formar grupos multicíclicos de las siguientes fórmulas:



30

en las que M es $-CH_2-$, S, $-N(R^{19})-$ o O, A y B son independientemente arilo o heteroarilo y q es 0, 1 ó 2 a condición de que si q es 2, un M deba ser un átomo de carbono y si q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace; y con la condición de que si R^3 , R^4 , R^6 y R^7 forman dichos grupos multicíclicos



entonces los grupos R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no puedan combinarse para formar dichos grupos multicíclicos;

5 R^8 está seleccionado independientemente de H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

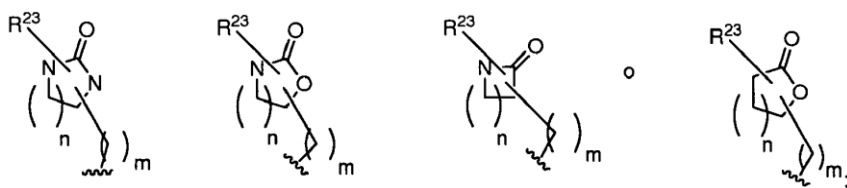
10 R^{10} está seleccionado independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

15 R^{11} , R^{12} y R^{13} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

20 R^{14} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

25 R^{15} , R^{16} y R^{17} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

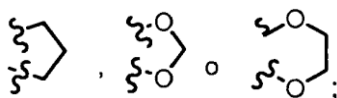
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



en las que R^{23} numera 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

30 R^{18} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, $-NO_2$, halógeno, heteroarilo, HO-alquiloxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquilo)(arilo)$, $-C(O)N(alquilo)(heteroarilo)$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquilo)(arilo)$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$, $-O-heterocicloalquilo$, $-O-cicloalquilalquilo$, $-O-heterocicloalquilalquilo$, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquilo)(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $-NHC(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-N(alquilo)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquilo)C(O)N(alquilo)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquilo)(alquilo)$, $-N(alquilo)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquilo)S(O)_2N(alquilo)(alquilo)$;

o dos R^{18} restos sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar



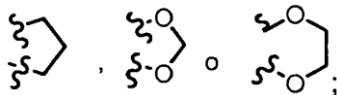
R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo sustituido, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y R^{14} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ y -S(O)₂R¹⁵;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R^{21} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alquil-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵;

o dos restos R^{21} o dos R^{22} sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar



y si R^{21} o R^{22} están seleccionados del grupo constituido por -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶ y -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, R^{15} y R^{16} juntos pueden ser una cadena C₂ a C₄ en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo pueden sustituirse con -C(O)- o -N(H)- y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

R^{23} es 1 a 5 grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴; y en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R^{23} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{27} independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, -CF₃, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, alquil-C(O)OR²⁴, C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴;

R^{24} , R^{25} y R^{26} están seleccionados independientemente del grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo y R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} es 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, arilo, arilalquilo, -NO₂, halógeno, -CF₃, -CN, alquil-CN, -C(O)R²⁸, -C(O)OH, -C(O)OR²⁸, -C(O)NHR²⁹, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR²⁸, -S(O)₂R²⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR²⁸, -S(O)₂NH(arilo), -S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂, -S(O)₂N(alquil)(arilo), -OH, -OR²⁹, -O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁹, -N(alquilo)₂, -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquil)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo);

R^{28} es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R^{29} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

a condición de que ni R^1 ni R^5 sean -C(O)-alquil-azetidinona o alquilo di-sustituido con (-COOR¹⁵ o -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶)) y (-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) o -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶); y

a condición de que R^1 y R^5 no sean -alquilaryl-aryl-SO₂-N(R¹⁵)(R¹⁶) en la que R^{15} es H y R^{16} es heteroarilo.

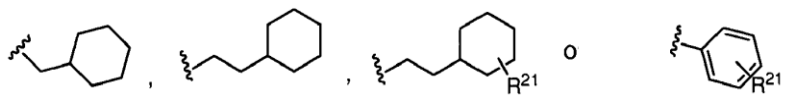
9. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, en el que R^2 es H.

10. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, en el que R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹), -SH, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(R¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)C(O)OR⁹ y -C(=NOH)R⁸.

11. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, en el que R^3 , R^4 , R^6 y R^7 están seleccionados del grupo constituido por arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo y cicloalquilalquilo.

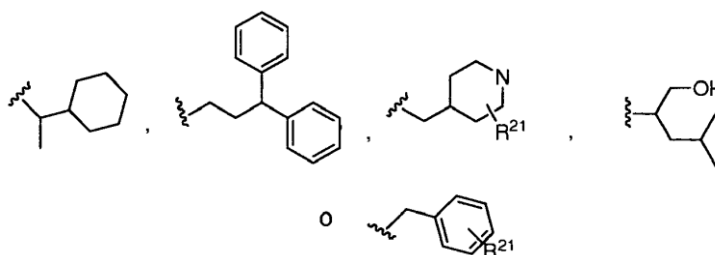
12. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, en donde

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son independientemente

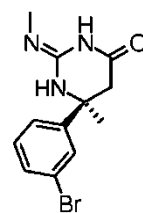
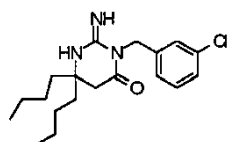
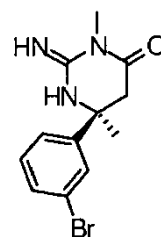
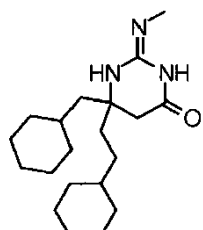
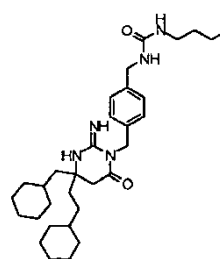
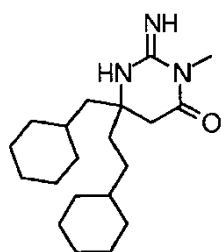
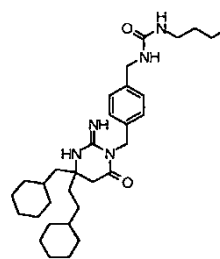
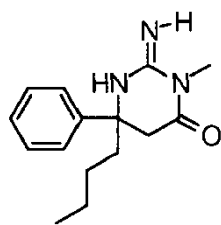
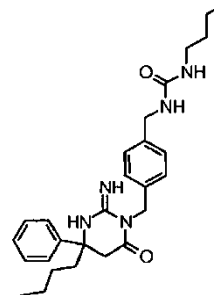
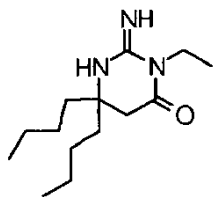
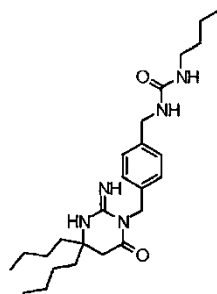
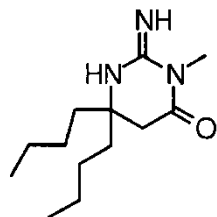


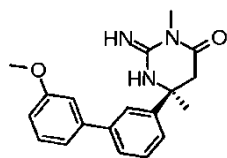
y

R^1 y R^5 son independientemente H, CH₃,

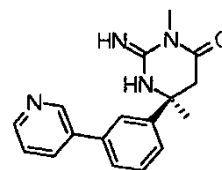


13. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, en donde el compuesto está seleccionado del grupo constituido por:





y



14. Un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, o para su uso en un procedimiento para inhibir virus de la inmunodeficiencia humana, una plasmepsina, catepsina D o una enzima protozoica en un paciente, en donde el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IB como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.
15. El compuesto para su uso de la reivindicación 14, en donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.
16. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
17. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, en donde el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de colinesterasa.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural IB como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un inhibidor de colinesterasa o un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínicos en un vehículo farmacéuticamente eficaz.
19. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para inhibir aspartilproteasa en un paciente, en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IB como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.
20. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para: tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente; o inhibir virus de la inmunodeficiencia humana, una plasmepsina, catepsina D o una enzima protozoica en un paciente; en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IB como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.