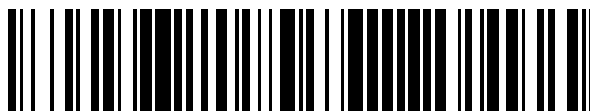


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 367**

51 Int. Cl.:

C07D 233/88	(2006.01) A61K 31/513	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	
C07D 409/04	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 495/10	(2006.01)	
C07D 401/10	(2006.01)	
C07D 417/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008** **E 08714220 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2097387**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de la aspartil proteasa**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 710582

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHU, ZHAONING;
MCKITTRICK, BRIAN;
SUN, ZHONG-YUE;
YE, YUANZAN C.;
VOIGT, JOHANNES H.;
STRICKLAND, COREY;
SMITH, ELIZABETH M.;
STAMFORD, ANDREW;
GREENLEE, WILLIAM J.;
MAZZOLA, JR., ROBERT D.;
CALDWELL, JOHN;
CUMMING, JARED N.;
WANG, LINGYAN;
WU, YUSHENG;
ISERLOH, ULRICH;
LIU, XIAOXIANG;
HUANG, YING;
LI, GUOQING;
PAN, JIANPING;
MISIASZEK, JEFFREY A.;
GUO, TAO;
LE, THUY X. H.;
SAIONZ, KURT W.;

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).

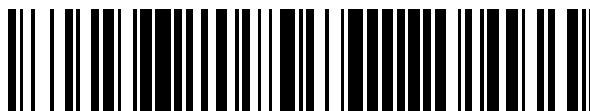
ES 2 582 367 T3

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 367**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008** **E 08714220 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2097387**

72 Inventor/es:

BABU, SURESH D.;
HUNTER, RACHAEL C.;
MORRIS, MICHELLE L.;
GU, HUIZHONG;
QIAN, GANG;
TADESSE, DAWIT;
LAI, GAIFA;
DUO, JINGQI;
QU, CHUANXING y
SHAO, YUEFEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 582 367 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores heterocíclicos de la aspartil proteasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores heterocíclicos de la aspartil proteasa, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, a enfermedades cognitivas y neurodegenerativas y a su uso como inhibidores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, de las plasmepsinas, de la catepsina D y de las enzimas protozoarias.

Antecedentes de la invención

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

Se ha establecido el papel del sistema renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la presión sanguínea y los electrolitos de los fluidos (Oparil, S, et al. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). El octapéptido Angiotensina-II, un potente vasoconstrictor y estimulante de la liberación de la aldosterona adrenal, se procesó a partir del decapeptido precursor Angiotensina-I, que a su vez se procesó a partir del angiotensinógeno por la enzima renina. También se descubrió que la angiotensina-II juega papeles en el crecimiento de las células del músculo liso vascular, la inflamación, la generación de las especies reactivas de oxígeno y la trombosis, la influencia de la aterogénesis y el daño vascular. Clínicamente, se ha conocido bien el beneficio de la interrupción de la generación de angiotensina-II a través del antagonismo de la conversión de angiotensina-I y hay un número de fármacos inhibidores de ACE en el mercado. El bloqueo de la conversión temprana del angiotensinógeno en angiotensina-I, es decir, la inhibición de la enzima renina, se espera que tenga efectos similares pero no idénticos. Ya que la renina es una aspartil proteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se cree que habría menos efectos adversos frecuentes para controlar la alta presión sanguínea y los síntomas relacionados regulados por la angiotensina-II a través de esta inhibición.

Otra proteasa, la Catepsina-D, está implicada en la biogénesis de los lisosomas y el marcaje de proteínas, y también puede estar implicada en el procesamiento de antígenos y la presentación de fragmentos peptídicos. Se ha unido a numerosas enfermedades incluyendo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad del tejido conectivo, distrofia muscular y cáncer de mama.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que es en última estancia mortal. El avance de la enfermedad se asocia con la pérdida gradual de la función cognitiva relacionada con la memoria, el razonamiento, la orientación y el juicio. Los cambios comportamentales incluyendo confusión, depresión y agresión también se manifiestan como el avance de la enfermedad. Se cree que la disfunción cognitiva y comportamental resulta de la función neuronal alterada y la pérdida neuronal en el hipocampo y en la corteza cerebral. Los tratamientos de EA actualmente disponibles son paliativos, y aunque alivian los trastornos cognitivos y comportamentales, no previenen el avance de la enfermedad. Por lo tanto hay una necesidad médica sin cumplir para los tratamientos de EA que cesen el avance de la enfermedad.

Las marcas patológicas de AEAD son la deposición de placas extracelulares de β -amiloide ($A\beta$) y los ovillos intracelulares neurofibrilares que comprenden proteína tau anormalmente fosforilada. Los individuos con EA muestran depósitos de $A\beta$ característicos, en regiones cerebrales que se sabe que son importantes para la memoria y la cognición. Se cree que el $A\beta$ es el agente causal fundamental de la pérdida de células neuronales y la disfunción que se asocia a la disminución cognitiva y comportamental. Las placas de amiloide consisten predominantemente en péptidos $A\beta$ que comprenden 40 - 42 restos de aminoácidos, que derivan del procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP). La APP se procesa por múltiples actividades proteasa distintas. Los péptidos $A\beta$ resultan de la escisión de la APP por la β -secretasa en la posición que corresponde al N-terminal del $A\beta$, y el C-terminal por la actividad γ -secretasa. La APP también se escinde por la actividad α -secretasa dando como resultado el fragmento secretado no amiloidogénico conocido como APP soluble.

Una aspartil proteasa conocida como BACE-1 se ha identificado como la actividad β -secretasa responsable de la escisión de la APP en la posición que corresponde al N-terminal de los péptidos $A\beta$.

La evidencia bioquímica y genética acumulada apoya un papel central del $A\beta$ en la etiología de la EA. Por ejemplo, el $A\beta$ ha mostrado ser tóxico para las células neuronales *in vitro* y cuando se inyecta a cerebros de roedores. Adicionalmente se conocen las formas heredadas de la EA de aparición temprana en las que están presentes mutaciones bien definidas de APP o las presenilinas. Estas mutaciones potencian la producción del $A\beta$ y se consideran causantes de la EA.

Ya que los péptidos $A\beta$ se forman como resultado de la actividad β -secretasa, la inhibición de BACE-1 debe inhibir la formación de péptidos $A\beta$. De esta manera la inhibición de BACE-1 es una aproximación terapéutica para el

tratamiento de EA y otras enfermedades cognitivas y neurodegenerativas provocadas por la deposición de placas de A β .

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causante del síndrome inmune de deficiencia adquirida (SIDA). Se ha demostrado clínicamente que compuestos tales como idnavir, ritonavir y saquinavir que son inhibidores de la aspartil proteasa de VIH dan como resultado la disminución de la carga vírica. Como tal, se esperaría que los compuestos descritos en el presente documento sean útiles para el tratamiento del SIDA. Tradicionalmente, una diana principal para los investigadores ha sido la proteasa VIH-1, una aspartil proteasa relacionada con la renina.

Además, el virus de la leucemia humana de linfocitos T tipo I (HTLV-I) es un retrovirus humano que se ha asociado clínicamente a la leucemia de linfocitos T adultos y otras enfermedades crónicas. Como otros retrovirus, el HTLV-I requiere una aspartil proteasa para procesar las proteínas precursoras víricas, que producen viriones maduros. Esto hace a la proteasa una diana atractiva para el diseño de inhibidores (Moore, et al. 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, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS.).

Las plasmepsinas son enzimas aspartil proteasa esenciales del parásito de la malaria. Los compuestos para la inhibición de las plasmepsinas aspartil proteasas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de la malaria (Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Parasitology (junio de 2004), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800). Adicionalmente, los compuestos usados para marcar como objetivo las plasmepsinas aspartil proteasas (por ejemplo I, II, IV y HAP), se han usado para matar parásitos de la malaria, tratando de esta manera a los pacientes de esta manera afligidos.

El documento WO 2005/058311 y el documento WO 2006/065277 desvelan inhibidores heterocíclicos de la aspartil proteasa y su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que dicho compuesto se selecciona entre los números de compuesto 1945, 2118, 2174, 2438, 2522, 2723, 2759, 2782, 2833, 2937, 2983, 3206, 3306, 3383, 3659, 3783, 3888, 3963, 3986, 4088, 4115, 4308 y 4328 como se define en las reivindicaciones adjuntas.

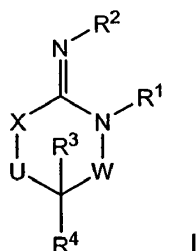
En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, una infección fúngica, o una infección protozoaria en un paciente, en el que dicho compuesto es un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, una infección fúngica, o una infección protozoaria en un paciente, en el que dicho compuesto es un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

Descripción detallada

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



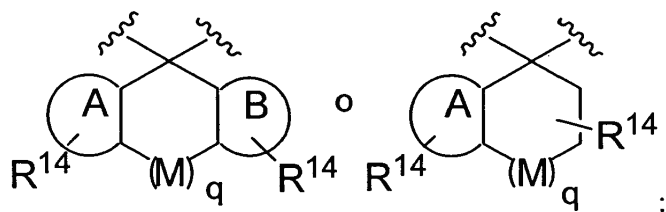
o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster del mismo, en la que

W es un enlace, $-C(=S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-C(R^6)(R^7)-$, $-N(R^5)-$ o $-C(=N(R^5))-$;

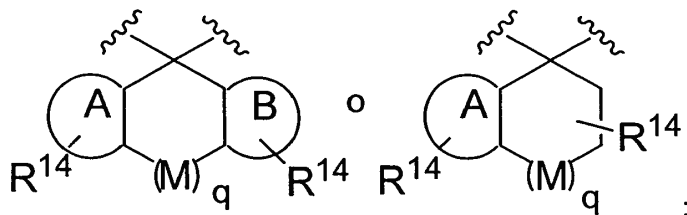
X es $-O-$, $-N(R^5)-$ o $-C(R^6)(R^7)-$; con la condición de que cuando X es $-O-$, U no sea $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$ o $-C(=NR^5)-$;

U es un enlace, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-P(O)(OR^{15})-$, $-C(=NR^5)-$, $-(C(R^6)(R^7))_b-$ o $-N(R^5)-$; en la que b es 1 o 2; con la condición de que cuando W es $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, o $-N(R^5)-$, U no sea $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$ o $-N(R^5)-$; con la condición de que cuando X es $-N(R^5)-$ y W es $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, o $-N(R^5)-$, entonces U no sea un enlace; R^1 , R^2 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 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 $-N(R^8)_2$, con la condición de que R^1 y R^5 no se seleccionen ninguno $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$, con la condición de que cuando U es $-O-$ o $-N(R^5)-$, entonces R^3 , R^4 , R^6 y R^7 no sean halo, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, o $-N(R^{11})C(O)OR^9$; con la condición de que cuando W es $-O-$ o $-N(R^5)-$, entonces R^3 y R^4 no sean halo, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, o $-N(R^{11})C(O)OR^9$; y con la condición de que cuando X es $-N(R^5)-$, W es $-C(O)-$ y U es un enlace, R^3 y R^4 no sean halo, $-CN$, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ o $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$; o R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido por R^{14} o un cicloalquiléter de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con R^{14} ; 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, tales como



en la que M es $-CH_2-$, S, $-N(R^{19})-$ u O, A y B son independientemente arilo o heteroarilo y q es 0, 1 o 2 con la condición de que cuando q es 2, un M deba ser un átomo de carbono, y cuando q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace; y con la condición de que cuando R^3 , R^4 , R^6 y R^7 formen 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 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

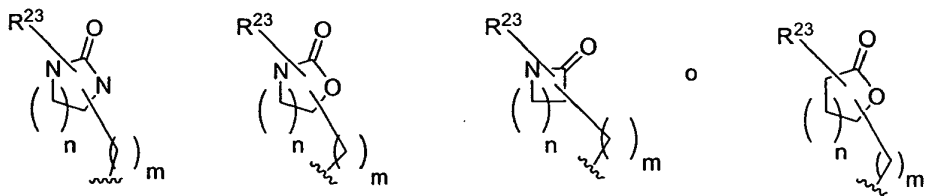
R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 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 $-CN$;

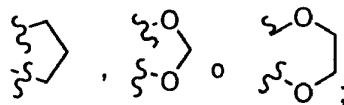
R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-$

$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$; R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 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



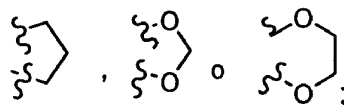
en las que R^{23} suma de 0 a 5 sustituyentes, m es de 0 a 6 y n es de 1 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alquiloalquilo, $-CF_3$, $-CN$, 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 restos R^{18} en los carbonos adyacentes pueden unirse entre sí para formar



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

R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y 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} está independientemente sin sustituir o sustituido por 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquilo-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $=NOR^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido por 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-alquilo-C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquilo-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $=NOR^{15}$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$; o dos restos R^{21} o dos restos R^{22} en carbonos adyacentes pueden unirse entre sí para formar



y cuando R^{21} o R^{22} se seleccionan entre el grupo que consiste en $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} y R^{16} juntos pueden ser una cadena C_2 a C_4 en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos en el anillo pueden reemplazarse por $-C(O)-$ 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} ;

R²³ es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -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 la 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 por 1 a 5 grupos R²⁷ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -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 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en 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 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilo, -NO₂, halo, -CF₃, -CN, alquil-CN, -C(O)R²⁸, -C(O)OH, -C(O)OR²⁸, -C(O)NHR²⁹, -C(O)N(alquil)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR²⁸, -S(O)₂R²⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquil), -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(alquil)₂, -S(O)₂N(alquil)(arilo), -OH, -OR²⁹, -O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁹, -N(alquil)₂, -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquilo)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquil), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquil), -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);

R²⁸ es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R²⁹ es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

con la condición de que cuando W es -C(O)- y U es un enlace, R¹ no sea fenilo opcionalmente sustituido, y que cuando U es -C(O)- y W es un enlace, R⁵ no sea fenilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que ni R¹ ni R⁵ sea -C(O)-alquil-azetidiona 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);

con la condición de que cuando R¹ es metilo, X es -N(R⁵)-, R² es H, W es -C(O)- y U es un enlace, (R³, R⁴) 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 (CH₃O-fenilo, NO₂-fenilo); y cuando W es un enlace y U es -C(O)-, (R³, R⁴) 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 (CH₃O-fenilo, NO₂-fenilo);

con la condición de que cuando X es -N(R⁵)-, cada uno de R¹ y R⁵ es H, W es -C(O)- y U es un enlace, (R³, R⁴) no sea (fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido), (fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo) o (heteroarilo, heteroarilalquilo);

con la condición de que cuando U es un enlace, W es -C(O)-, y R³ y R⁴ forman un anillo con el carbono al que están unidos, R¹ no sea 2-CF₃-3-CN-fenilo;

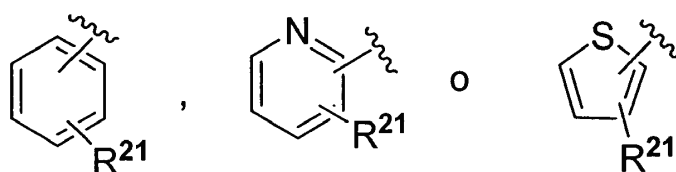
con la condición de que cuando X es -N(R⁵)-, U es -O- y W es un enlace o -C(R⁶)(R⁷)-, (R³, R⁴) no sea (H, -NHC(O)-alquil-heteroarilo) o (H, alquil-NHC(O)-alquil-heteroarilo); y

con la condición de que cuando X es -N(R⁵)-, R¹ y R⁵ no sean -alquilaryl-aryl-SO₂-N(R¹⁵)(R¹⁶) en la que R¹⁵ es H y R¹⁶ es heteroarilo;

con la condición de que cuando R¹ es R²¹-arilo o R²¹-arilalquilo, en los que R²¹ es -OCF₃, -S(O)CF₃, -S(O)₂CF₃, -S(O)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂CHF₂, -S(O)₂CF₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -SF₅ o -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶;

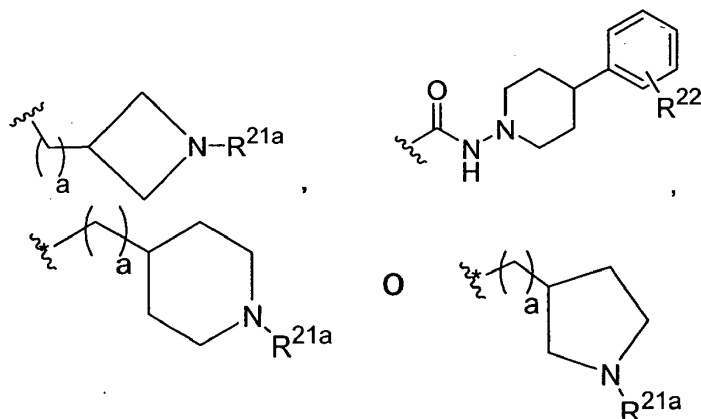
en la que R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, R¹⁸-alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilo, R¹⁸-arilo y R¹⁸-heteroarilo; U es un enlace o -CH₂; y X es -N(R⁵)-; entonces R⁵ sea H;

con la condición de que cuando U es un enlace, R³ y R⁴ son alquilo,

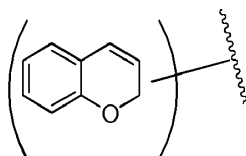


donde R²¹ es halo, -CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi, o R³ y R⁴, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros,

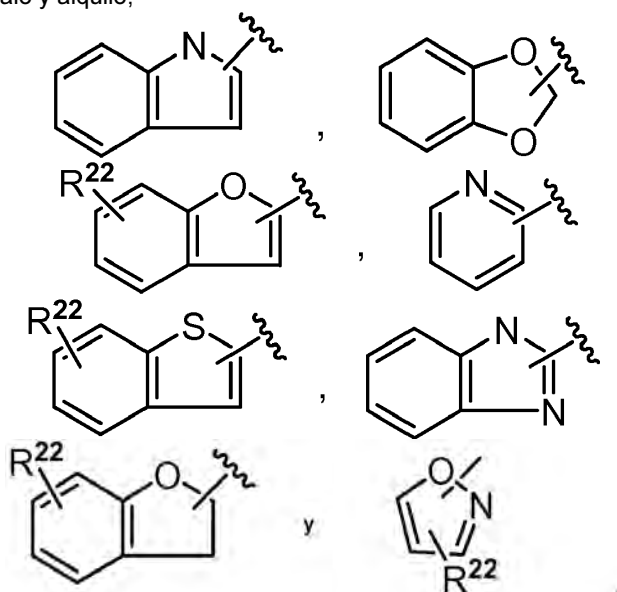
y R^1 es



- 5 donde a es de 0 a 6 y R^{22} es alquilo, alcoxi, halo, -CN, -OH, -NO₂ o haloalquilo; entonces R^{21a} no sea H, -C(O)₂R¹⁵, en la que R^{15} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y alquilo sustituido con fenilo, alquilo o alquil- R^{22} , en la que R^{22} se selecciona entre el grupo que consiste en
- 10 fenilo, fenilo sustituido con alquilo, y



- 15 en la que R^{22} se selecciona entre el grupo que consiste en H, metoxi, nitro, oxo, -OH, halo y alquilo,



- 20 Algunos de los compuestos de fórmula I son compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

- 25 Se aprecia que los carbonos de fórmula I pueden reemplazarse con 1 a 3 átomos de silicio siempre que se satisfagan todos los requisitos de valencia.

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

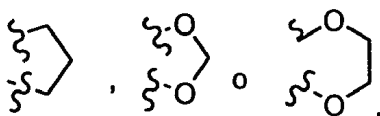
"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

5 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 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 alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo. Los grupos alquilo R²¹-sustituídos incluyen fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

15 "Alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 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 alqueno lineal. "Alqueno inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

25 "Alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 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 alquino lineal. "Alquino inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que ser lineal o ramificado. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo.

35 "Ariolo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, R¹⁸, R²¹, R²², etc.) que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento o dos sustituyentes en carbonos adyacentes que pueden unirse entre sí para formar

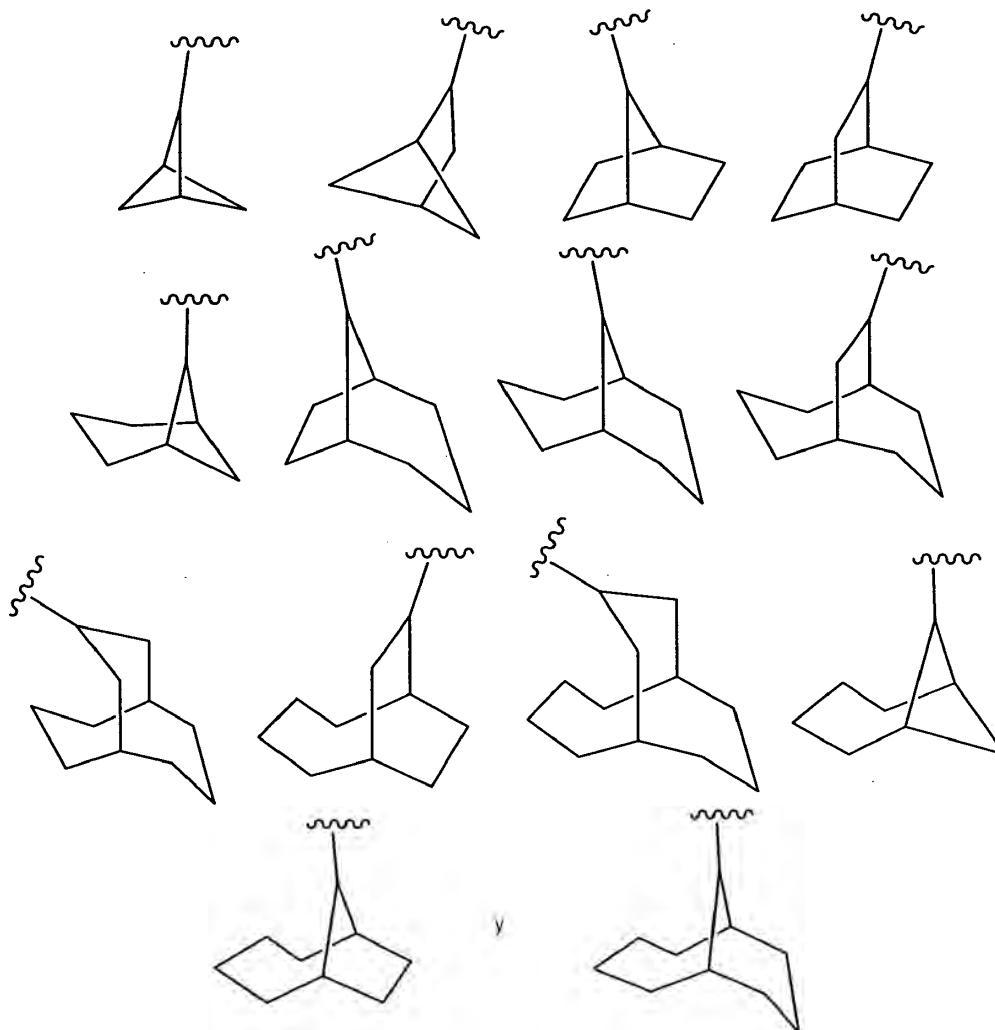


40 Los ejemplos no limitantes de grupos ariolo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

45 "Heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que de uno a ocho de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²¹ 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 del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los 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.

60 "Cicloalquilo" significa un sistema anular mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²¹ que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos

adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo multicíclico adecuados incluyen 1-decalin, norbornilo, adamantilo y similares. Los ejemplos no limitantes adicionales de cicloalquilo incluyen los siguientes



5

10

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

15

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El anillo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. El ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

20

25

"Heterociclenilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del

30

sistema anular, donde "sustituyente del sistema anular" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo 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. Los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, y similares. El ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo. Los ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares.

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

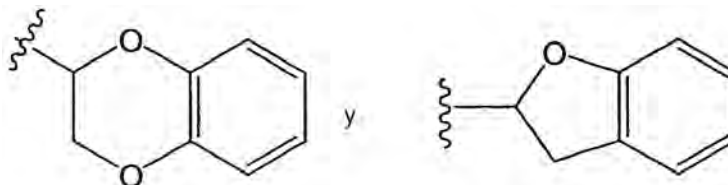
"Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se reemplazan por un grupo halo que se ha definido anteriormente.

"Heterociclilo" (o heterocicloalquil) significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que 1-3, preferiblemente 1 o 2 de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, en solitario o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el 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 para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

"Aralalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

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

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



El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

De forma análoga, "heteroarilalquilo" "cicloalquilalquilo" y "heterocicloalquilalquilo" se refieren a un grupo heteroaril-, cicloalquil- o heterocicloalquil-alquil- en el que el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquini-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los 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. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno éter.

- 5 "Alquioxialquilo" significa un grupo obtenido a partir de un alcoxi y alquilo como se define en el presente documento. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

10 "Aralalquenilo" significa un grupo obtenido a partir de un arilo y alquenilo como se define en el presente documento. Los arilalquenilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquenilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²⁷. El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

15 "Aralalquinilo" significa un grupo obtenido a partir de un arilo y alquinil como se define en el presente documento. Los arilalquinilos preferidos son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquinilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²⁷. El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

El sufijo "eno" en el alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc. indica un resto divalente, por ejemplo, -CH₂CH₂- es etileno, y



es para-fenileno.

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

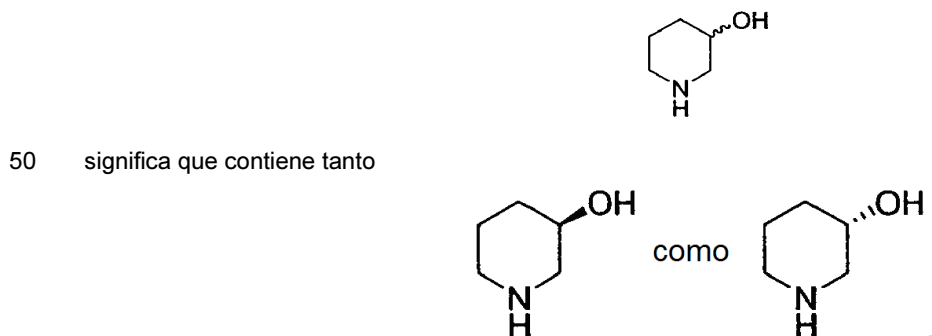
La sustitución en un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluye la sustitución en la porción del anillo y/o en la porción alquilo del grupo.

30 Cuando 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 tanto en R¹ como en R³, las variables pueden ser iguales o diferentes.

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

40 Como se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

45 La línea ondulada ~~~~ como un enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los isómeros posibles, por ejemplo, que contienen la estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,

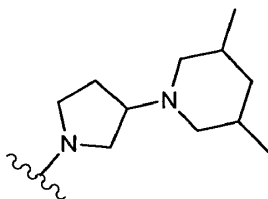


Las líneas dibujadas en los sistemas anulares, tales como, por ejemplo:

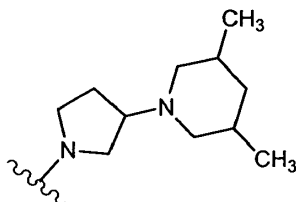


indican que la línea indicada (enlace) puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituibles.

- 5 Como se conoce en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo:

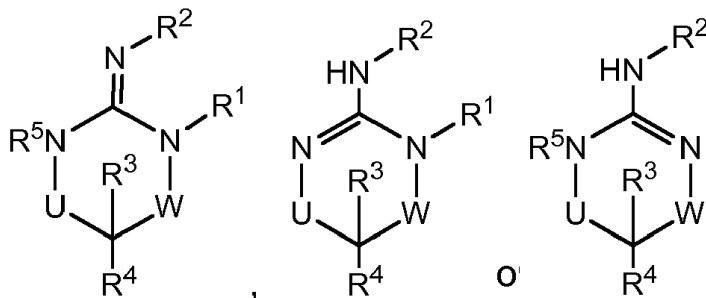


- 10 representa

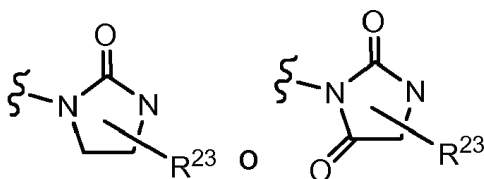


- 15 También debe apreciarse que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier Tabla en el presente documento se asume que tienen la cantidad suficiente de átomo o átomos de hidrógenos para satisfacer las valencias.

- 20 Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos compuestos de fórmula I son tautoméricos, y todas estas formas tautoméricas 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 cada uno de R^1 y R^5 es H puede representarse por cualquiera de las siguientes estructuras:



- 25 Cuando 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,



- 30 El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haberse aislado de un proceso de síntesis o de una fuente natural o de una combinación de los mismos. Por tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse de un proceso o procesos

de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos para los expertos en la técnica (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en este documento o bien conocidas para los expertos en la técnica.

- 5 También debe apreciarse que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en este documento se asume que tienen la cantidad suficiente de átomo o átomos de hidrógenos para satisfacer las valencias.

10 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la materia reconocerán grupos protectores adecuados así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

15 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2 , etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cada una de las otras veces que aparece.

20 Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 También se describen en el presente documento profármacos y solvatos de los compuestos de la divulgación. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal y/o solvato del mismo. Se proporciona un análisis del uso de profármacos por T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 del A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo de ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1-C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_1-C_2)amino-alquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2)-carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3), y similares.

40 De forma análoga, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinilo, alcanilo (C_1-C_6), α -aminoalcanilo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(Oalquil (C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

50 Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR' -carbonilo donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^1$ en la que Y^1 es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY^2)Y^3$ en la que Y^2 es alquilo (C_1-C_4) e Y^3 es alquilo (C_1-C_6), carboxi alquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6), $-C(Y^4)Y^5$ en la que Y^4 es H o metilo e Y^5 es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C_1-C_6)morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

60 Uno o más compuestos de la divulgación pueden existir en forma no solvatada, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la divulgación incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas. "Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta divulgación con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H_2O .

65

Uno o más compuestos de la divulgación pueden convertirse opcionalmente en un solvato. Se conoce generalmente la preparación de solvatos. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira y col., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares por E. C. van Tonder y col., *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente orgánico (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente divulgación eficaz en la inhibición de aspartil proteasa y/o la inhibición de BACE-1, produciendo así el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de fórmula I forman sales que también están dentro del alcance de esta divulgación. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I en el presente documento incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de uno cualquiera de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las 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. Los ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, 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, págs. 330-331.

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

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinas, tales como sales sódicas, de litio y potásicas, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con base orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo 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 estas sales de ácido y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la divulgación y todas las sales de ácido y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la divulgación.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxi alquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxi alquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfato. Los ésteres fosfato pueden esterificarse adicionalmente mediante, por ejemplo, un

alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o por un 2,3-di(C₆₋₂₄)acil glicerol.

Los compuestos de Fórmula I, y sales, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente divulgación.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente divulgación incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma cis y trans, así como mezclas, se incluyen dentro del alcance de la divulgación.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrolizando) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta divulgación. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la divulgación.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta divulgación, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la divulgación).

Los 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 demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la divulgación.

La presente divulgación también incluye compuestos marcados con isótopos de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) (por ejemplo, aquellos marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o tejidos de sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos apropiado por un reactivo no marcado con isótopos.

Las formas polimorfas de los compuestos de Fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula I, pretenden incluirse en la presente divulgación.

Los compuestos de la divulgación tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula I pueden ser inhibidores heterocíclicos de aspartil proteasa.

La expresión composición farmacéutica también pretende abarcar tanto la composición en bruto como unidades individuales de dosificación compuestas de más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad individual de dosificación puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionado anteriormente. La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades individuales de dosificación. Una unidad ilustrativa de dosificación es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. Asimismo, el método descrito en este documento para tratar a un sujeto administrando una composición farmacéutica de la presente divulgación también pretende abarcar la administración de la composición a granel mencionada anteriormente y unidades individuales de dosificación.

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse usando procedimientos conocidos en la técnica. Los métodos preparativos para preparar materiales de partida y compuestos de fórmula I se muestran a continuación como esquemas de reacción generales (Método A, Método B, etc.) seguido de procedimientos específicos, pero los expertos en la técnica reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos. En los Esquemas y en los Ejemplos a continuación, se usan las siguientes abreviaturas:

metilo: Me; etilo: Et; propilo: Pr; butilo: Bu; bencilo: Bn; butiloxycarbonilo terciario: Boc o BOC

cromatografía líquida de alto rendimiento: HPLC

cromatografía líquida-espectroscopía de masas: LCMS

temperatura ambiente: TA o ta

día: d; hora: h; minuto: min

tiempo de retención: T_r

microondas: μ W

saturado: sat.; anhídrido: anhid.

1-hidroxibenzotriazol: HOBt

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI acetato de etilo: EtOAc

Benciloxycarbonilo: 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

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-butil litio: n-BuLi; diisopropilamida de litio: LDA

1-hidroxi-7-azabenzotriazol: HOAt

4-N,N-dimetilaminopiridina: DMAP; diisopropiletilamina: DIEA; N-metilmorfolina: NMM

resina de Tolueno microporoso-ácido sulfónico (resina MP-TsOH) tris-(2-aminoetil)aminometil poliestireno (PS-trisamina) metilisocianato poliestireno (PS-NCO)

Saturado (sat.); anhídrido. (anhíd); temperatura ambiente (ta); hora (h); minutos (Min), tiempo de retención (T_r); peso molecular (PM); mililitro (ml); gramo (g). miligramo (mg); equivalente (equiv.); día (d); microondas (μ W); microlitro (μ l);

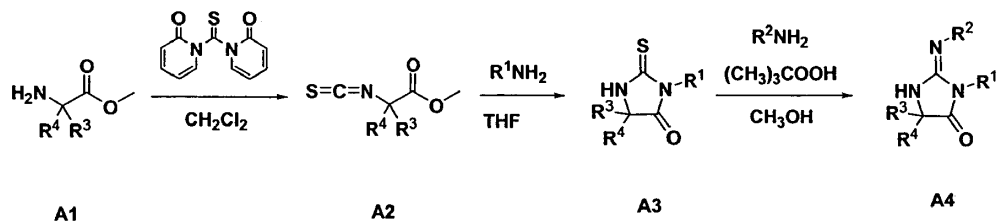
Todos los datos de RMN se recogieron en espectrómetros de RMN 400 MHz a menos que se indique otra cosa. Se usó LC-Electropulverización-Espectroscopía de masas con una columna C-18 y MeCN del 5 % al 95 % en agua como fase móvil para determinar la masa molecular y el tiempo de retención. Las tablas contienen los compuestos con tiempo de retención/PM observado y/o datos RMN.

Para consistencia interna en los esquemas de reacción mostrados en los Métodos A a DF, el producto de cada método se muestra como la estructura A4, B4, C3, etc., donde ciertas variables son como se definen para ese método, pero será evidente que, por ejemplo, A4 tiene la misma estructura que C3. Es decir, pueden usarse métodos diferentes para preparar compuestos similares.

Los compuestos de la divulgación pueden producirse por procesos conocidos por los expertos en la técnica y como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en las preparaciones y ejemplos descritos a continuación. Las tablas contienen los compuestos con valores m/e observados a partir de espectroscopía de masas y/o datos RMN. Estos compuestos pueden obtenerse con métodos de síntesis similares a los enumerados en la última columna usando reactivos apropiados.

Excepto cuando se indique otra cosa, los compuestos desvelados en los Esquemas y Ejemplos a continuación, son compuestos de referencia.

Método A



5 Método 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 mmol, 1 equiv.) en 30 ml de CH_2Cl_2 anhíd. se le añadió tiocarbonyl dipiridona (1,2 equiv.). Después de agitar durante una noche la solución se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1 N, H_2O (2 x) y una solución acuosa saturada de NaCl (2 x). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **A2** ($R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Método A, Etapa 2:

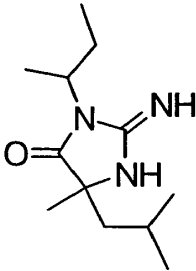
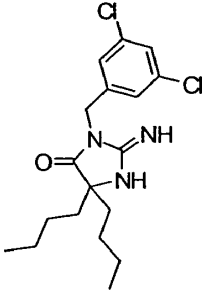
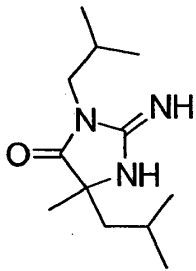
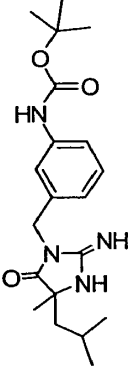
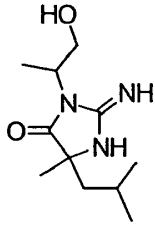
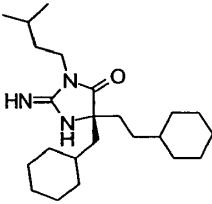
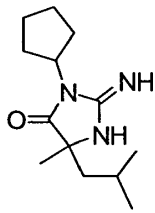
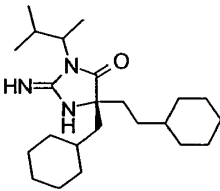
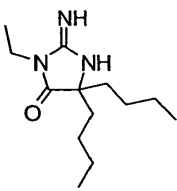
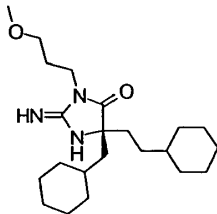
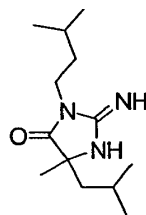
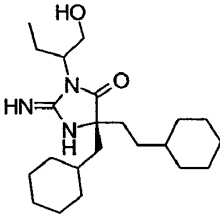
Una solución de 3,5-difluorobencil amina (0,15 mmol, 1,5 equiv.) en THF (0,15 ml) se añadió a una solución de **A2** ($R^3 = \text{CH}_3$ y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (0,1 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución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

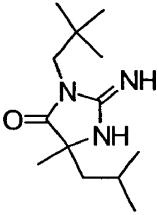
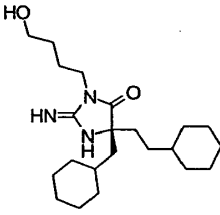
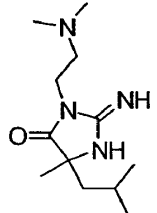
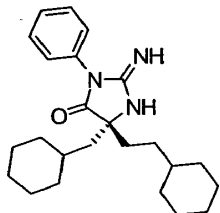
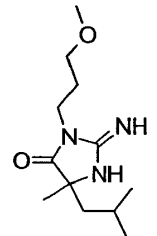
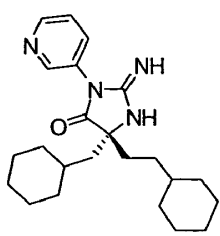
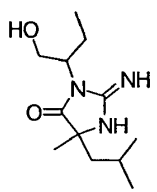
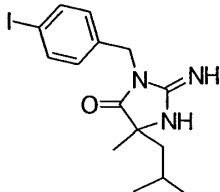
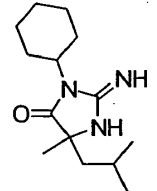
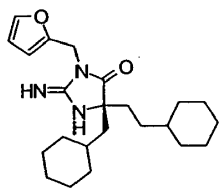
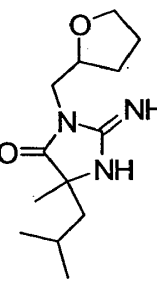
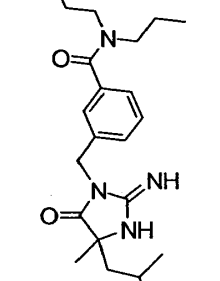
Método A, Etapa 3:

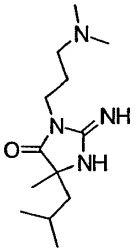
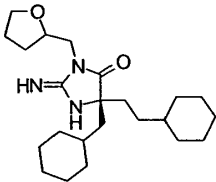
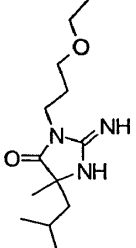
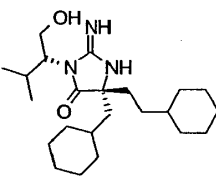
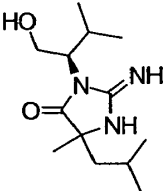
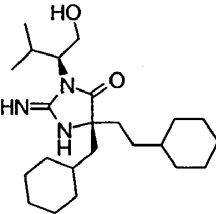
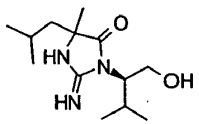
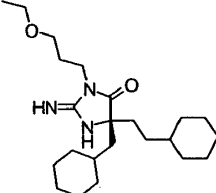
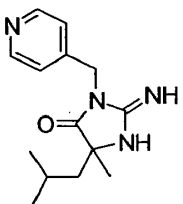
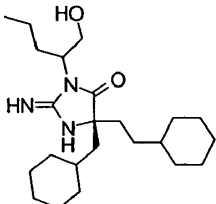
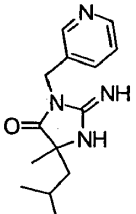
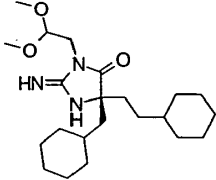
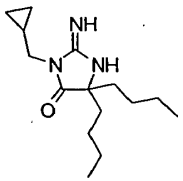
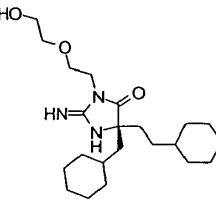
A una solución de **A3** ($R^1 = 3,5\text{-difluorobencilo}$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (10 mg) en CH_3OH (1 ml) se le añadieron NH_4OH (0,44 ml) y peróxido de hidrógeno de *t*-butilo (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. La solución se concentró, el residuo resultante se disolvió en CH_3OH (1,2 ml) y se trató con resina de ácido sulfónico. La suspensión se agitó durante una 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 para dar el material en bruto que se purificó por HPLC preparativa/LCMS eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para proporcionar **A4** ($R^1 = 3,5\text{-difluorobencilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, 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, 1 H; δ 1,42, s, 3H; δ 0,85, d, 3H; δ 0,65, d, 3H. ES-LCMS (m/e) 296,1.

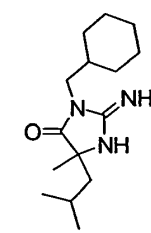
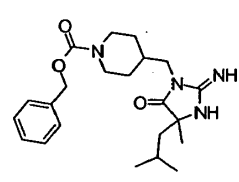
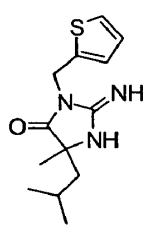
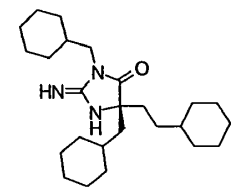
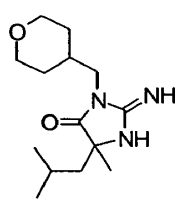
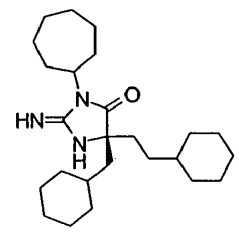
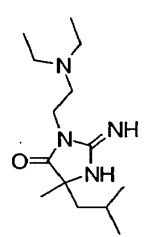
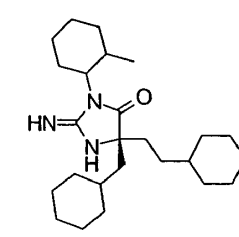
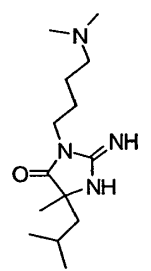
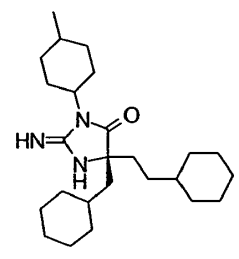
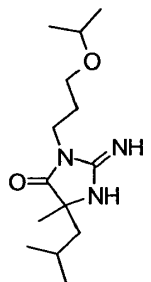
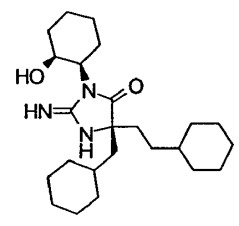
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

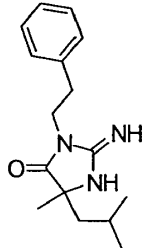
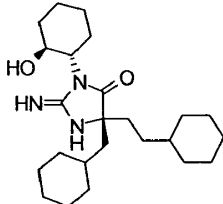
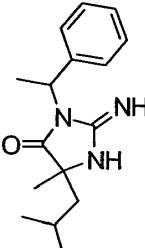
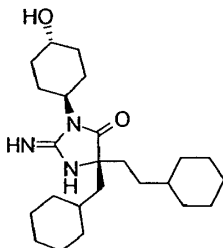
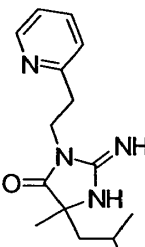
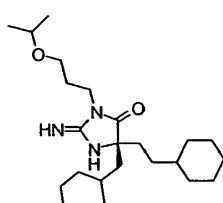
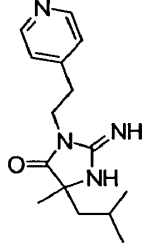
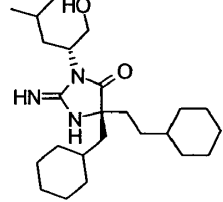
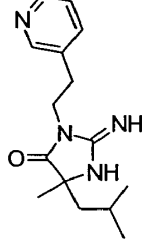
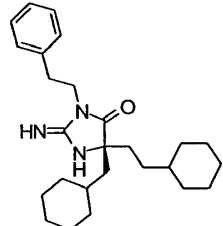
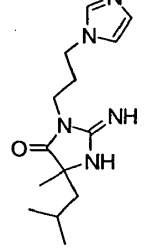
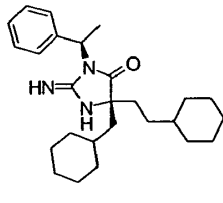
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1		223	224	94		363	364
2		223	224	95		363	364

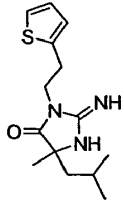
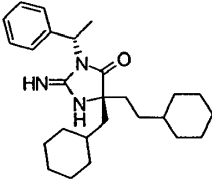
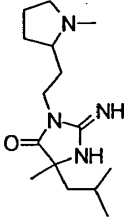
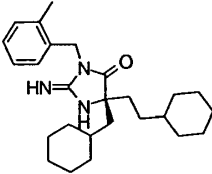
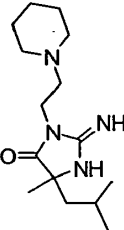
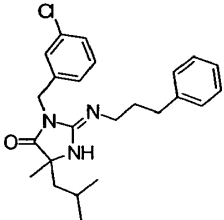
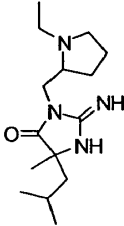
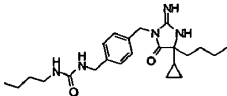
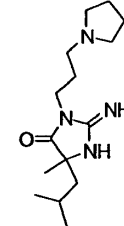
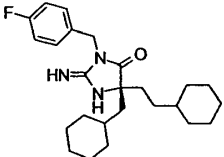
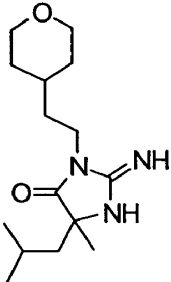
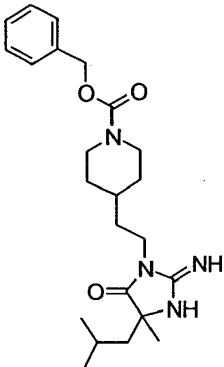
3		225	226	96		369	370
4		225	226	97		374	375
5		227	228	98		375	376
6		237	238	99		375	376
7		239	240	100		377	378
8		239	240	101		377	378

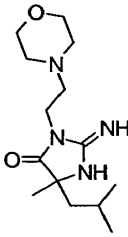
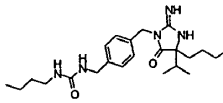
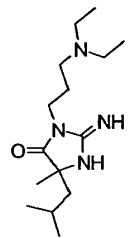
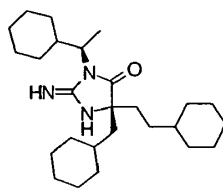
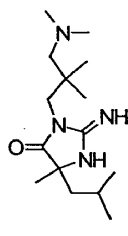
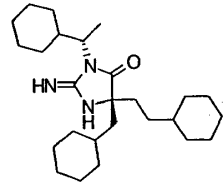
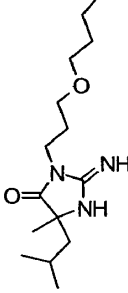
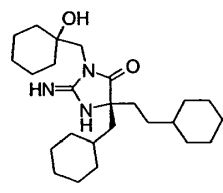
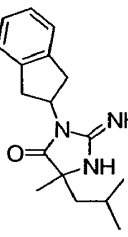
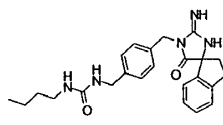
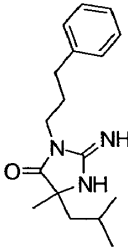
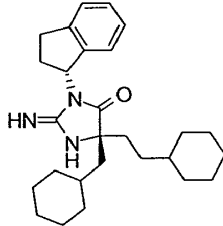
9		239	240	102		377	378
10		240	241	103		381	382
11		241	242	104		382	383
12		241	242	105		385	386
13		251	252	106		385	386
14		253	254	107		386	387

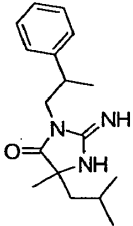
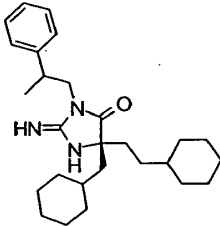
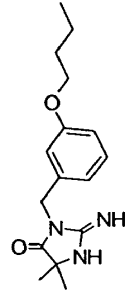
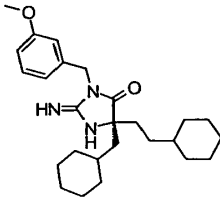
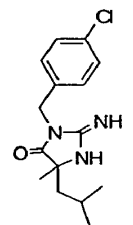
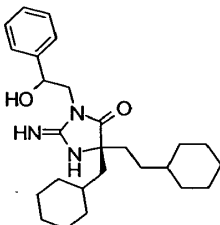
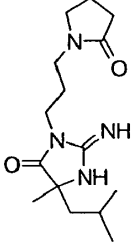
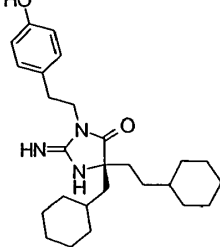
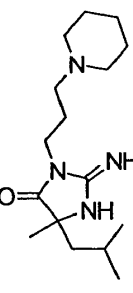
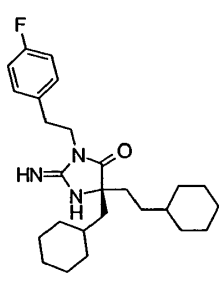
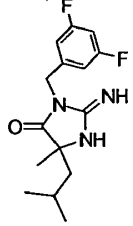
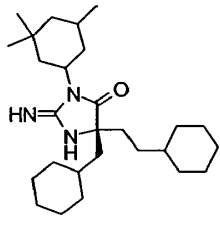
15		254	255	108		389	390
16		255	256	109		391	392
17		255	256	110		391	392
18		255	256	111		391	392
19		260	261	112		391	392
20		260	261	113		393	394
21		265	266	114		393	394

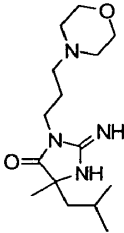
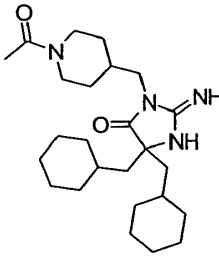
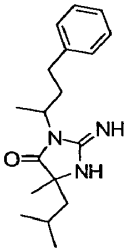
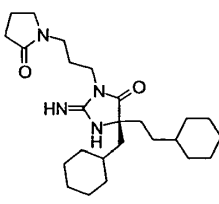
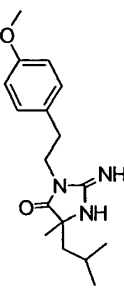
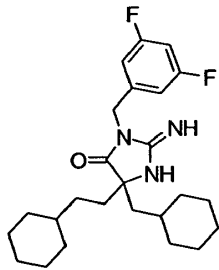
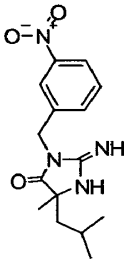
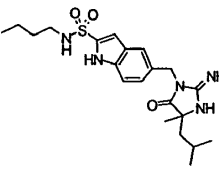
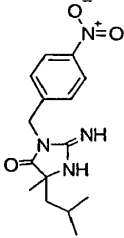
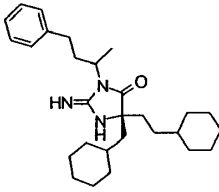
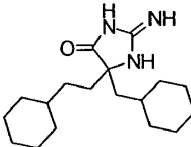
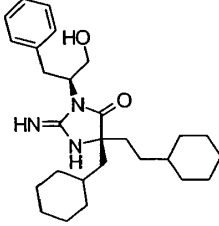
22		265	266	115		400	401
23		265	266	116		401	402
24		267	268	117		401	402
25		268	269	118		401	402
26		268	269	119		401	402
27		269	270	120		403	404

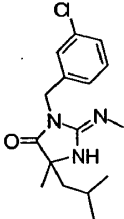
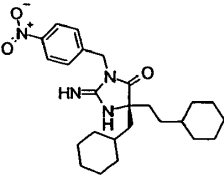
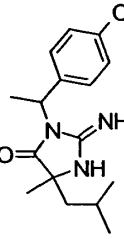
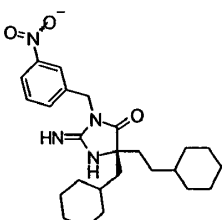
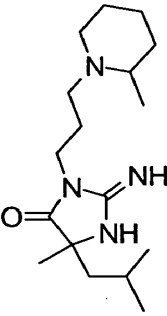
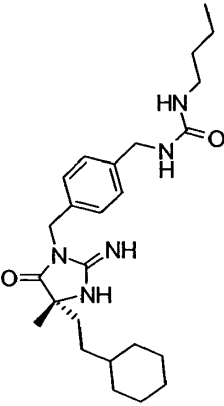
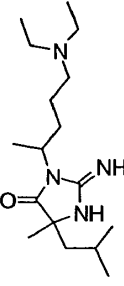
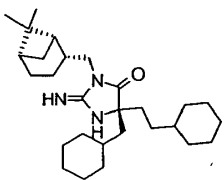
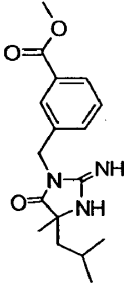
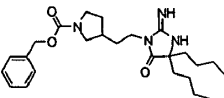
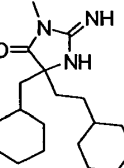
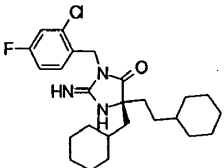
28		273	274	121		403	404
29		273	274	122		403	404
30		274	275	123		405	406
31		274	275	124		405	406
32		274	275	125		409	410
33		277	278	126		409	410

34		279	280	127		409	410
35		280	281	128		409	410
36		280	281	129		411	412
37		280	281	130		413	414
38		280	281	131		413	414
39		281	282	132		414	415

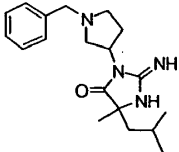
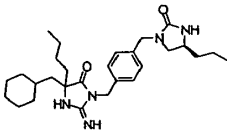
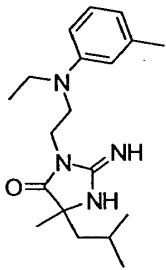
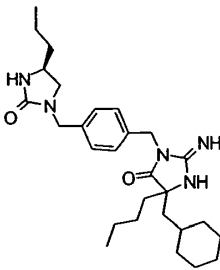
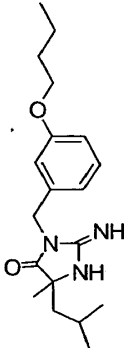
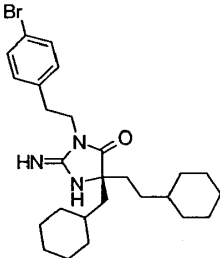
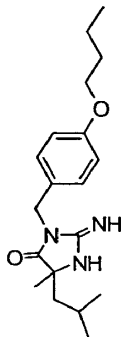
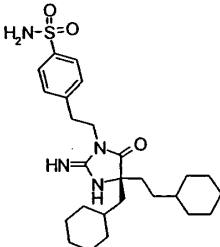
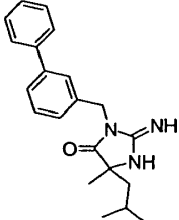
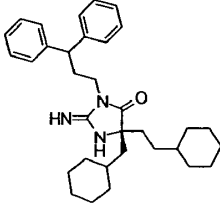
40		282	283	133		415	416
41		282	283	134		415	416
42		282	283	135		415	416
43		283	284	136		417	418
44		285	286	137		419	420
45		287	288	138		421	422

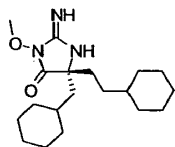
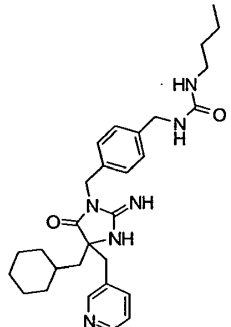
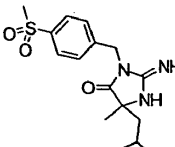
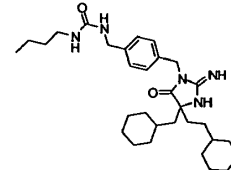
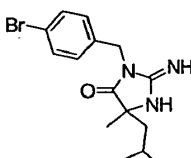
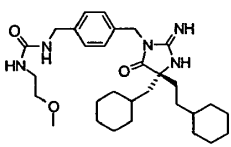
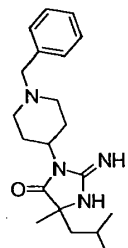
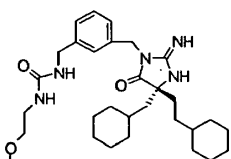
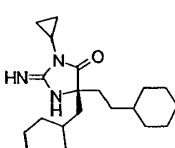
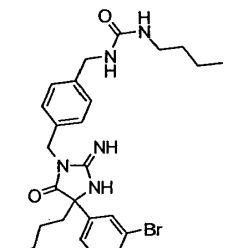
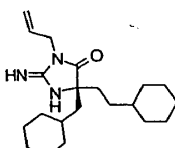
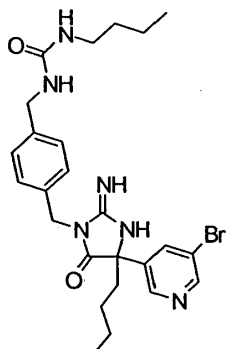
46		287	288	139		423	424
47		289	290	140		425	426
48		293	294	141		425	426
49		294	295	142		425	426
50		294	295	143		427	428
51		295	296	144		429	430

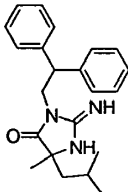
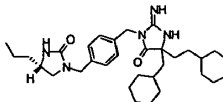
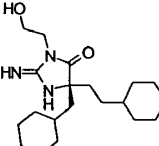
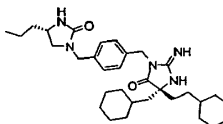
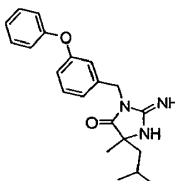
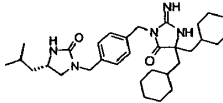
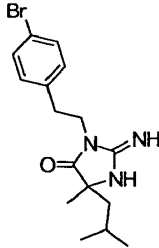
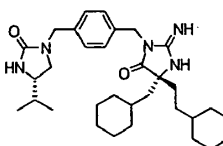
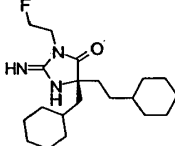
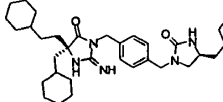
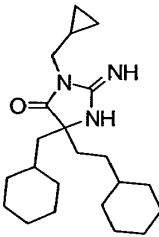
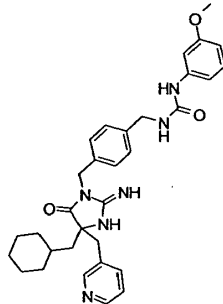
52		296	297	145		430	431
53		301	302	146		430	431
54		303	304	147		431	432
55		304	305	148		433	434
56		304	305	149		437	438
57		305	306	150		439	440

58		307	308	151		440	441
59		307	308	152		440	441
60		308	309	153		441	442
61		310	311	154		441	442
62		317	318	155		442	443
63		319	320	156		447	448

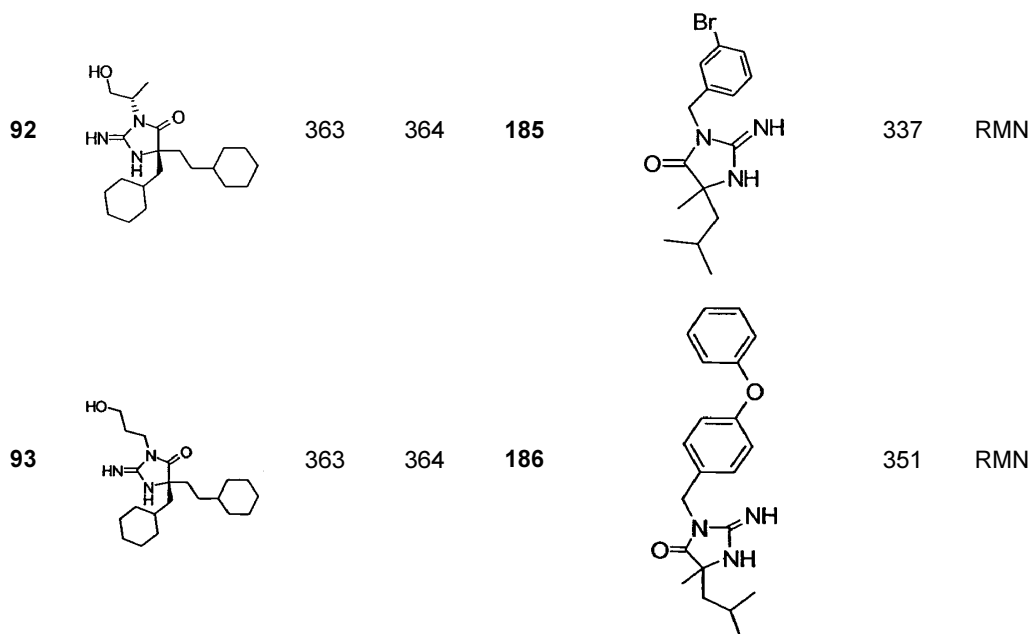
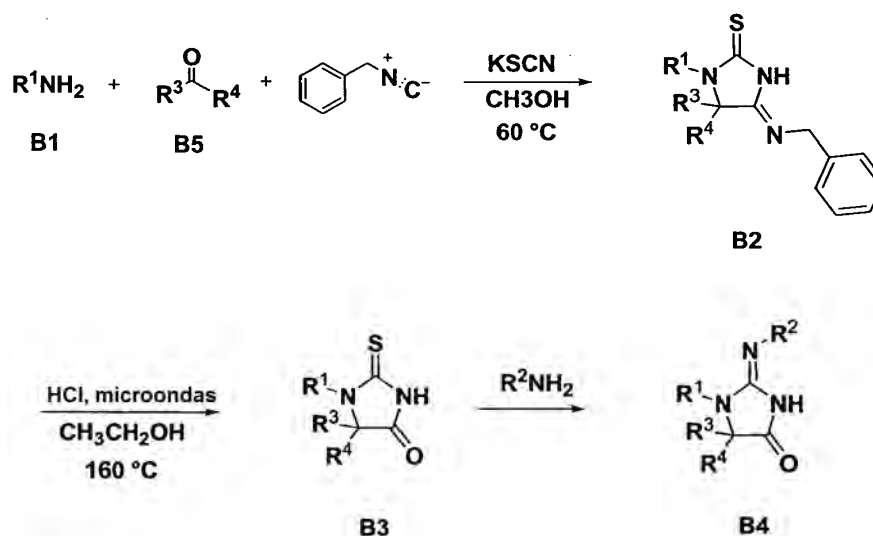
64		322	323	157		449	450
65		324	325	158		455	456
66		327	328	159		463	464
67		327	328	160		463	464
68		327	328	161		471	472
69		327	328	162		473	474

70		328	329	163		481	482
71		330	331	164		481	482
72		331	332	165		487	488
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
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
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
91		363	364	184		388	NA

**Método B**

5

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

Método B, Etapa 1:

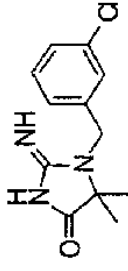
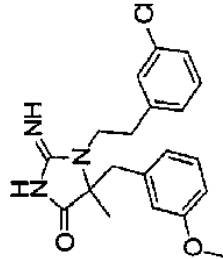
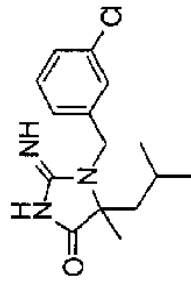
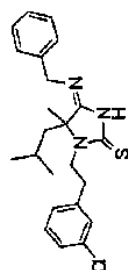
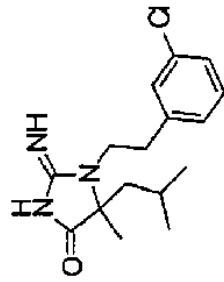
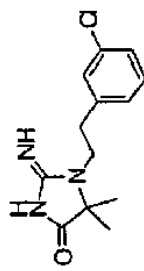
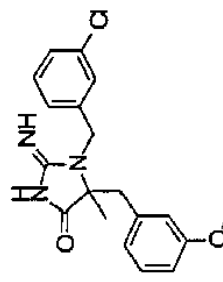
- 10 A una solución de **B1** (sal HCl, $\text{R}^1 = 3\text{-clorofenilo}$) (1,1 g, 5,73 mmol) en CH_3OH anhidro (15 ml) se le añadió tiocianato potásico (0,56 g, 5,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. La suspensión se filtró y el filtrado se añadió a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

Método B, Etapa 2:

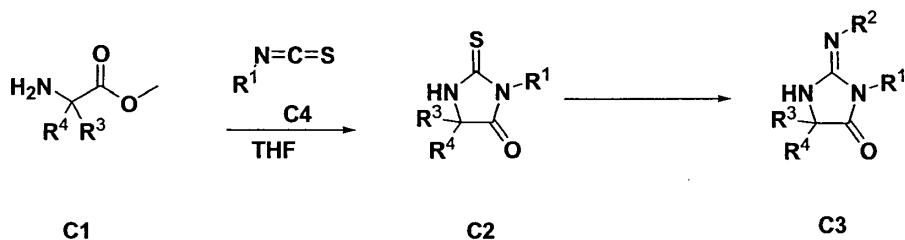
- 20 Una solución de HCl concentrado al 40 % en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se añadió a **B2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y $\text{R}^1 = 3\text{-Clorofenilo}$) y la solución se calentó en un microondas a $160\text{ }^\circ\text{C}$ durante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

Método B, Etapa 3:

5 El compuesto **B4** ($R^2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, y $R^1 = 3$ -Clorofenetilo) se preparó a partir de **B3** ($R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, y $R^1 = 3$ -Clorofenetilo) siguiendo un procedimiento similar al Método A, Etapa 3. RMN (CD_3OD): δ 8,1, a, 1 H; δ 7,35, s, 1 H; δ 7,25, m, 3H; δ 3,6, m, 1 H; δ 3,4, m, 1 H; δ 3,0, m, 1H; δ 2,8, m, 1 H; 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-LCMS (m/e): 308,1
 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
545		251	252	549		371	372
546		293	294	550		413	
547		307	308	551			265
548		357	358				

Método C



5 Método C, Etapa 1:

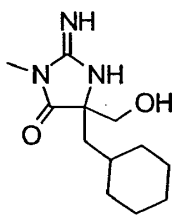
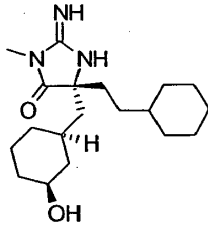
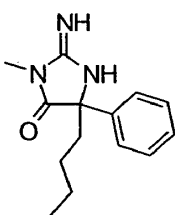
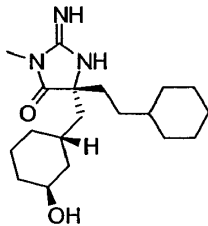
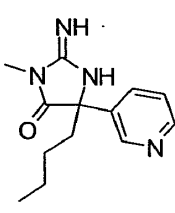
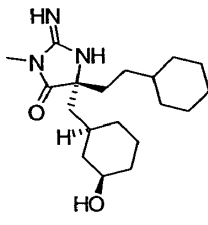
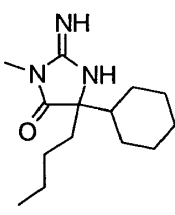
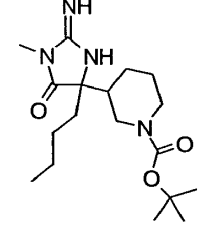
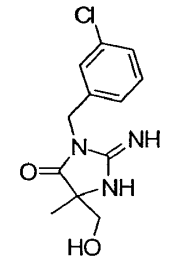
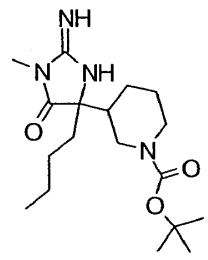
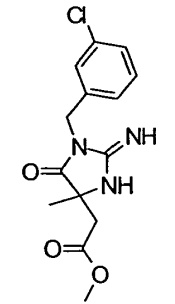
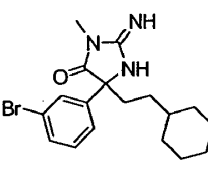
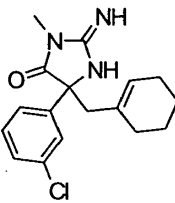
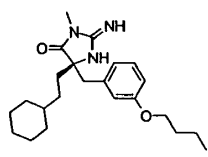
Una solución de **C1** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) (50 mg, 0,25 mmol) y **C4** ($\text{R}^1 = 3\text{-clorofenilo}$) (38 μl , 0,26 mmol) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron resina de trisamina (2 equiv.) y resina de isocianato de poliestireno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

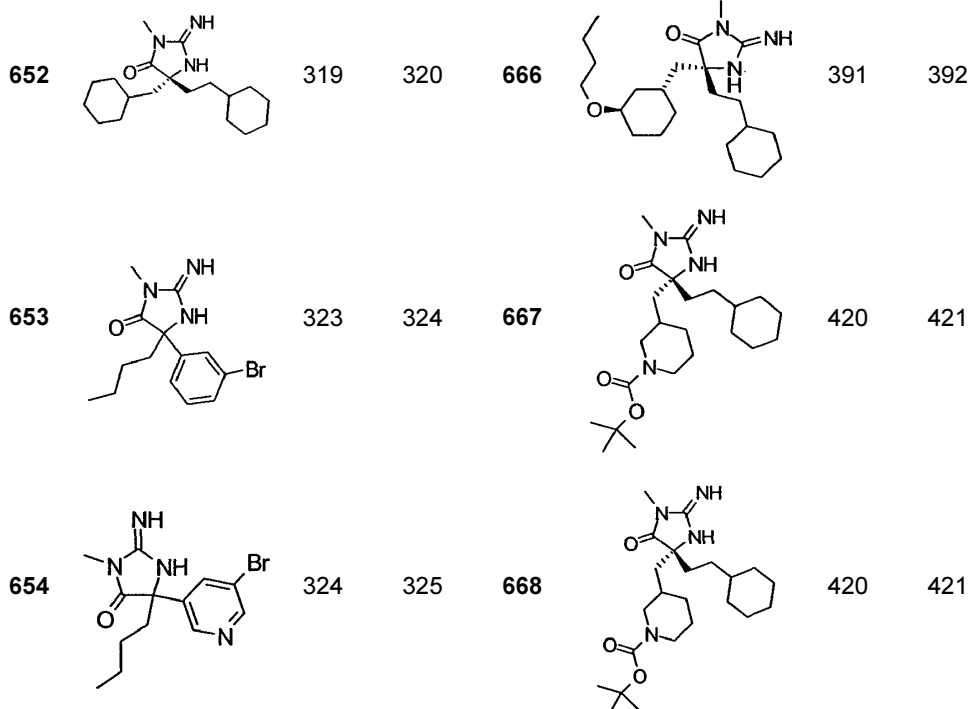
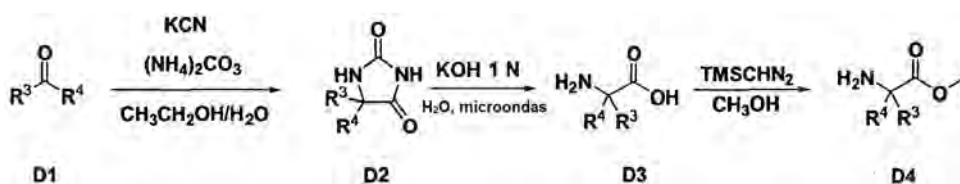
Método C, Etapa 2:

El compuesto **C3** ($\text{R}^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **C2** ($\text{R}^1 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo un procedimiento similar al Método 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-LCMS (m/e): 336,1.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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

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
651		317	318	665		385	386

**Método D**

5

Método 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 potásico (40 g) y carbonato de amonio (15 g) en etanol (100 ml) y H_2O (200 ml) se calentó en un matraz cerrado herméticamente a 130 °C durante una noche para producir 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.

10

Método D, Etapa 2:

Una solución de KOH 2 N (3 equiv.) se añadió a D2 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 equiv.) y se irradió a través de 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 para proporcionar D3 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

15

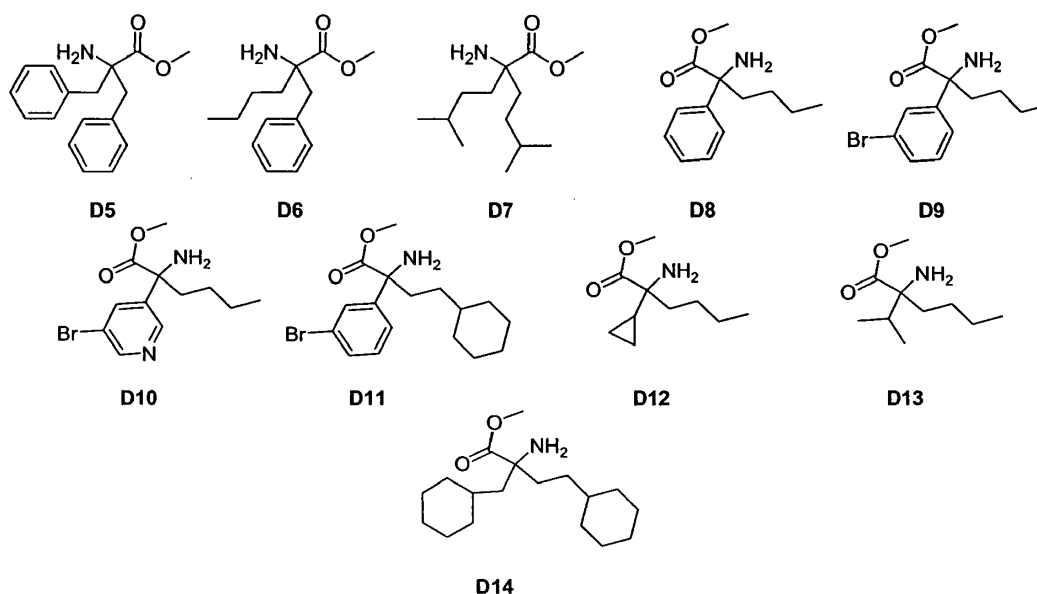
Método D, Etapa 3:

Se añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (2 N) (2 equiv.) a una solución de D3 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (1 equiv.) en CH_3OH anhidro (30 ml). Después de 1 h, se añadieron 2 equiv. más de trimetilsilildiazometano en hexano (2 N) y la reacción se agitó durante 20 minutos antes de concentrarse. El residuo se disolvió en una solución 0,2 N de HCl (25 ml) y se lavó con éter (3 x). Se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 a la fase acuosa hasta que el pH de la solución se hizo básico. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar D4 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

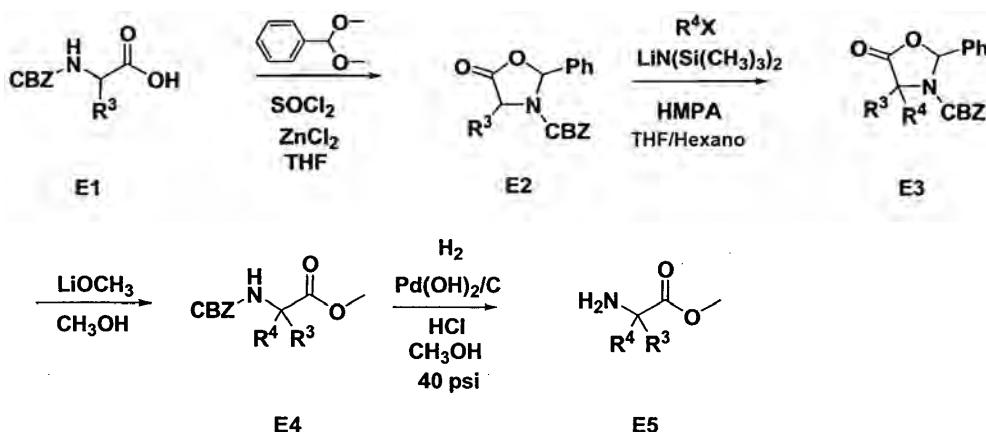
20

25

Los siguientes ésteres amino se prepararon usando un método similar.



5 Método E



Método E, Etapa 1:

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,47, 6,38 mmol) a una solución de **E1** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (2 g, 6,38 mmol) y benzaldehído dimetil acetal (0,96 ml, 6,38 mmol) en THF anhidro a 0 °C en una atmósfera de N_2 . Después de 5 min, se añadió ZnCl_2 (0,87 g, 6,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 3 h, se añadió una cantidad adicional de ZnCl_2 (0,18 g, 1,28 mmol) y cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,28 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en una suspensión agitada de hielo/ H_2O . La mezcla se agitó ocasionalmente hasta que el hielo se fundió. La solución acuosa se extrajo con éter (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x), una solución acuosa sat. de NaHCO_3 (1 x) y H_2O (2 x). 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 para producir el compuesto **E2** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Método E, Etapa 2:

Se añadió gota a gota una solución de hexametildisilazida de litio en hexano (1,0 M, 1,65 ml, 1,64 mmol) a una solución de **E2** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (600 mg, 1,49 mmol) y HMPA (0,85 ml) en THF (6,5 ml) enfriado a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Después de 15 min, se añadió gota a gota yoduro de isobutilo (0,52 ml, 4,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se calentó a -65 °C, se agitó durante 2 h y se calentó a ta durante una noche. La solución de reacción se vertió en una mezcla de NaHCO_3 sat. (ac.)/éter/hielo. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x). 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 para producir el compuesto **E3** ($R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

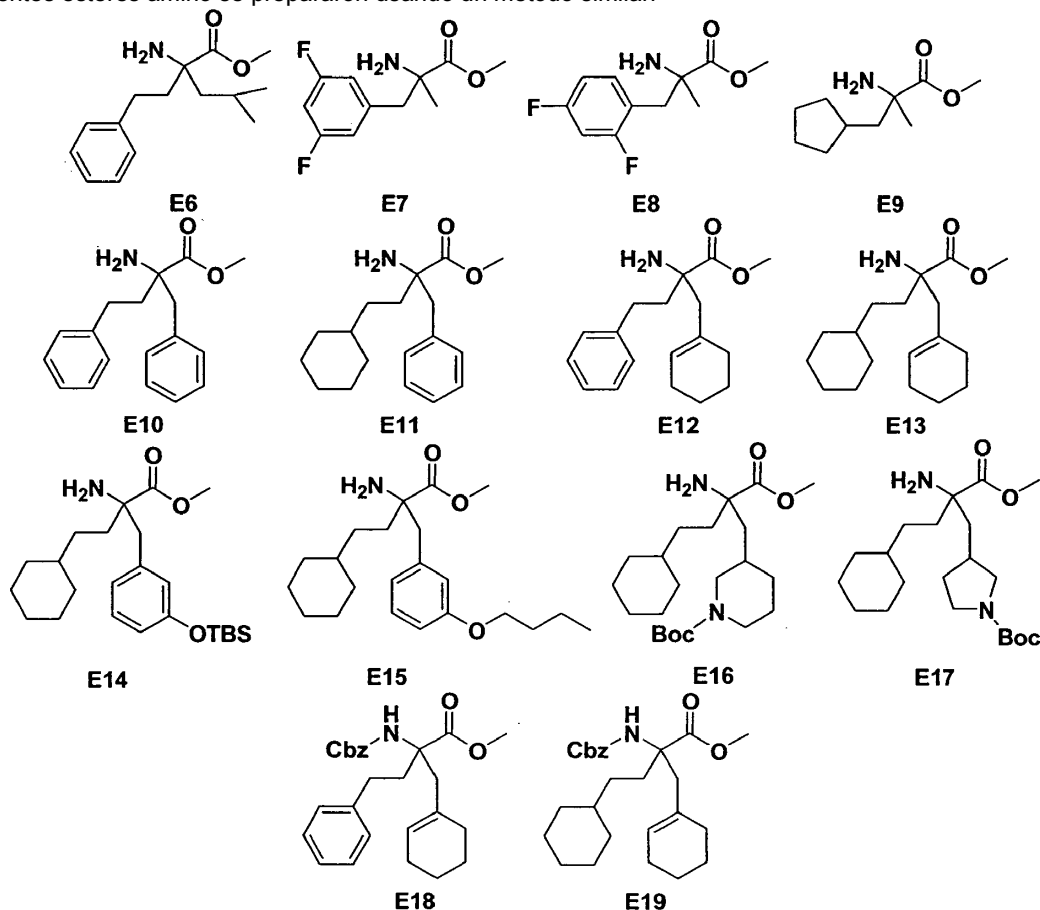
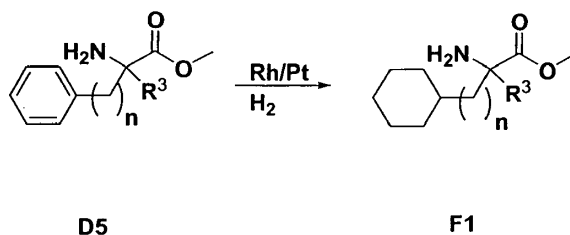
Método E, Etapa 3:

Una solución de metóxido de litio (1 N en CH₃OH) (0,36 ml, 0,36 mmol) se añadió a compuesto **E3** (R³ = CH₂CH₂C₆H₅, R⁴ = CH₂CH(CH₃)₂). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 50 min. Se añadieron 0,55 equiv. más de metóxido de litio. Después de 2,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa sat. de NaHSO₃ (0,75 ml) y acetato de etilo (3 ml) y se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró. El sólido de color 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 (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa sat. de NaHSO₃ (8 x). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar **E4** (R³ = CH₂CH₂C₆H₅, R⁴ = CH₂CH(CH₃)₂) (109 mg, 87 %).

Método E, Etapa 4:

A una solución de **E4** (R³ = CH₂CH₂C₆H₅, R⁴ = CH₂CH(CH₃)₂) (109 mg, 0,28 mmol) en CH₃OH (4 ml) se añadió HCl 1 N (0,28 ml, 0,28 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (22 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi). Después de 2,5 h, la reacción se filtró y el catalizador se lavó con CH₃OH (3 x). El filtrado se concentró para proporcionar **E5** (R³ = CH₂CH₂C₆H₅, R⁴ = CH₂CH(CH₃)₂) (78 mg, 96 %).

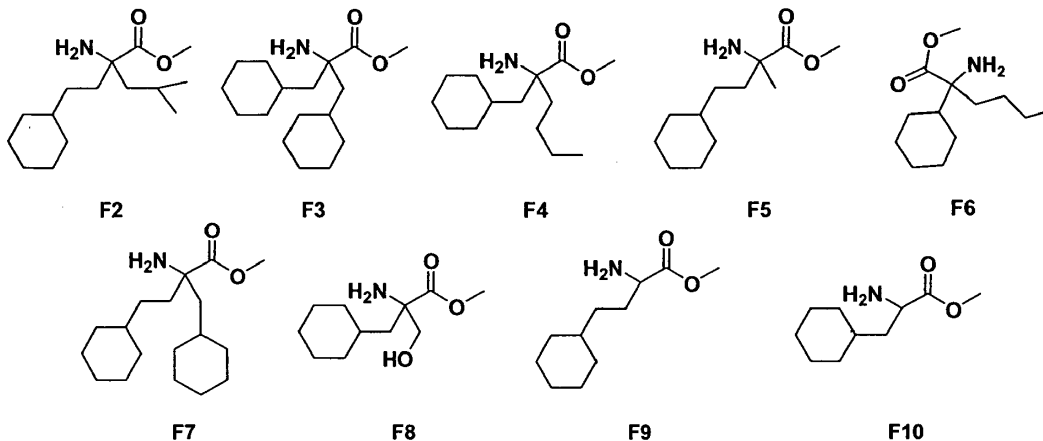
Los siguientes ésteres amino se prepararon usando un método similar.

**Método F**

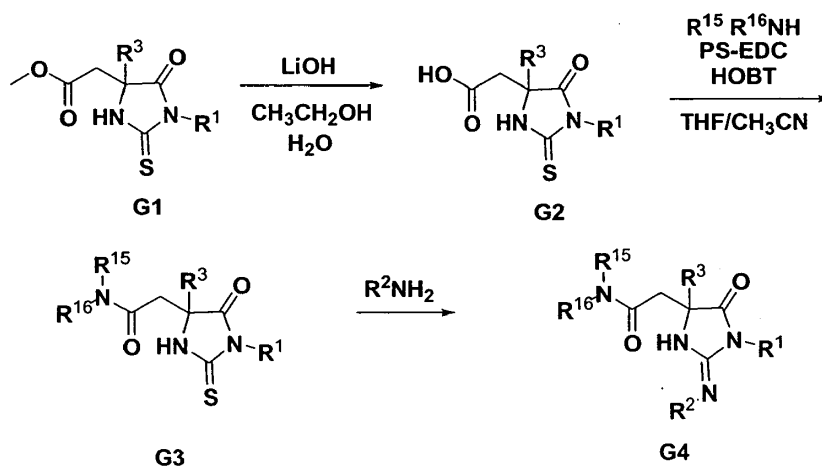
Una solución de 500 ml en metanol de 20 g de **D5** (R³ = bencilo, n = 1) con 1,5 equiv. de HCl se hidrogenó con 1 g de Rh/C (5 % p/p) y 2 g de Pt/C (5 % p/p) a 413,69 kPa (60 psi) durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con

metanol en exceso. La solución combinada se evaporó para dar 20 g de **F1** (R^3 = ciclohexilmetilo, n = 1) en forma de una sal HCl.

Los siguientes ésteres amino eran ejemplos preparados usando un método similar.



Método G



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

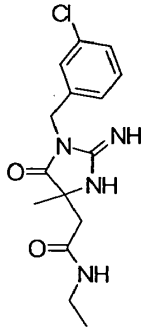
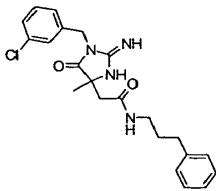
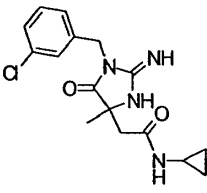
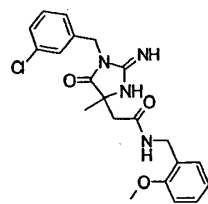
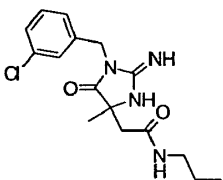
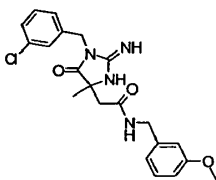
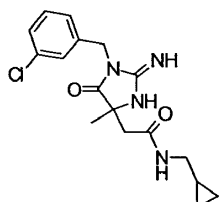
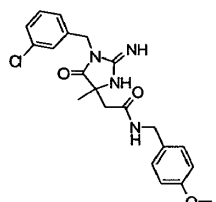
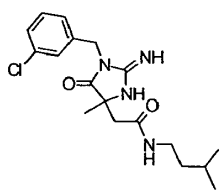
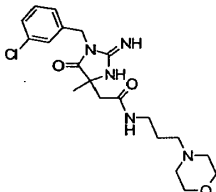
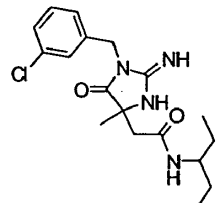
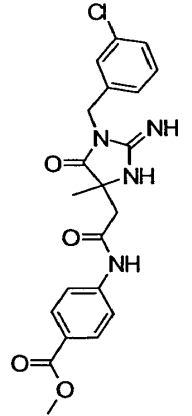
Método G, Etapa 2:

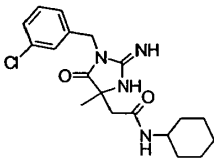
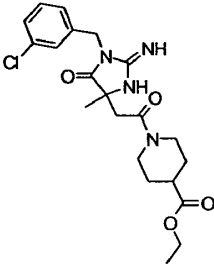
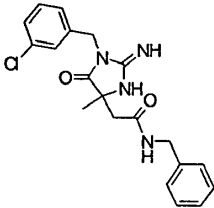
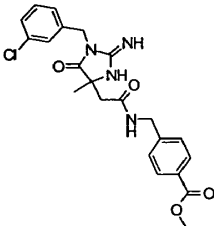
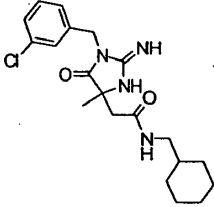
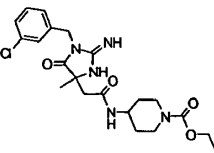
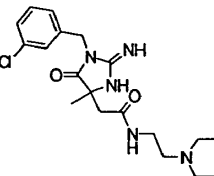
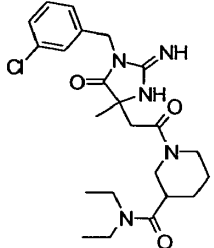
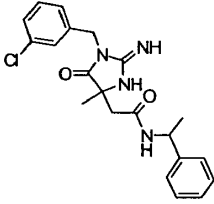
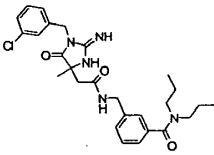
Una solución de bencil amina (1,2 equiv.) se añadió a **G2** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y R^3 = CH_3) (1 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) y resina de poliestireno EDC (94 mg, 1,53 mmol/g, 3 equiv.) en 1:1 de THF: CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadieron resina de trisamina (85 mg, 3,38 mmol/g, 6 equiv.) y resina de isocianato (100 mg, 1,47 mmol/g, 3 equiv.). Después de 6 h, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **G3** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, R^3 = CH_3 , R^{15} = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y R^{16} = H).

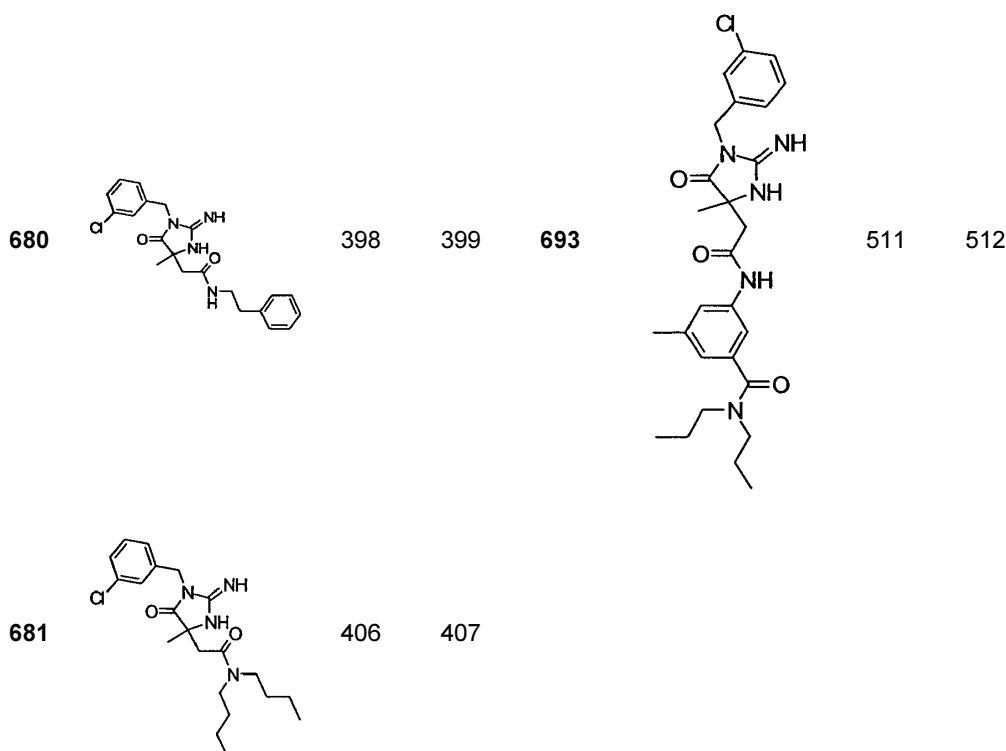
Método G, Etapa 3:

El compuesto **G4** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, R^2 = H, R^3 = CH_3 , R^{15} = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y R^{16} = H) se preparó a partir de **G3** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, R^3 = CH_3 , R^{15} = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y R^{16} = H) siguiendo un procedimiento similar al Método A, Etapa 3.

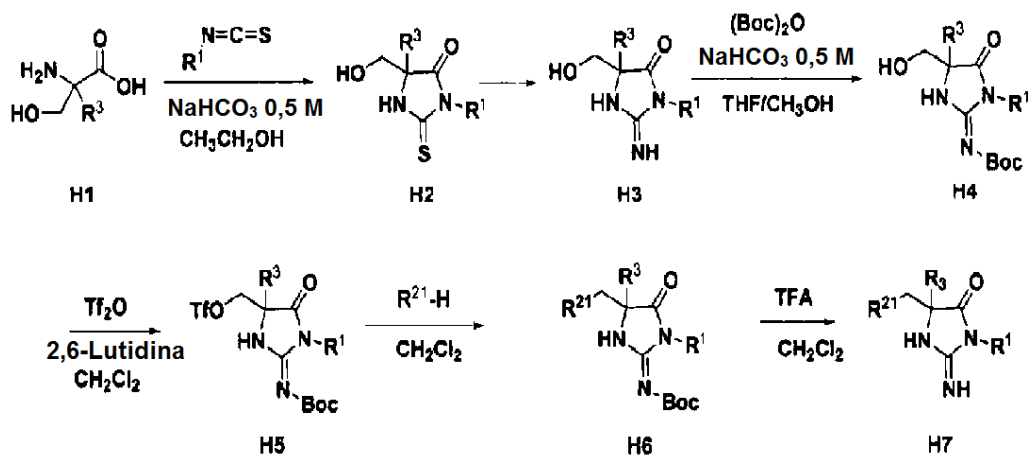
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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
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
679		398	399	692		511	512



Método H



5

Método H, Etapa 1:

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

15 Método 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 Método A, Etapa 3.

Método H, Etapa 3:

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 mmol) en una mezcla 1:3 de $\text{CH}_3\text{OH}:\text{THF}$ se le añadió NaHCO_3 0,5 M en H_2O (28 ml, 14 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,69 g, 16,9 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y después se almacenó a -10°C durante una noche. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x). 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 para proporcionar 1,5 g de **H4** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$).

Método H, Etapa 4:

Se añadió gota a gota una solución de anhídrido triflico (128 μl , 0,76 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) 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 mmol) y 2,6-lutidina (176 μl , 2,18 mmol) 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 capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 310 mg de **H5** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$).

Método H, Etapa 5:

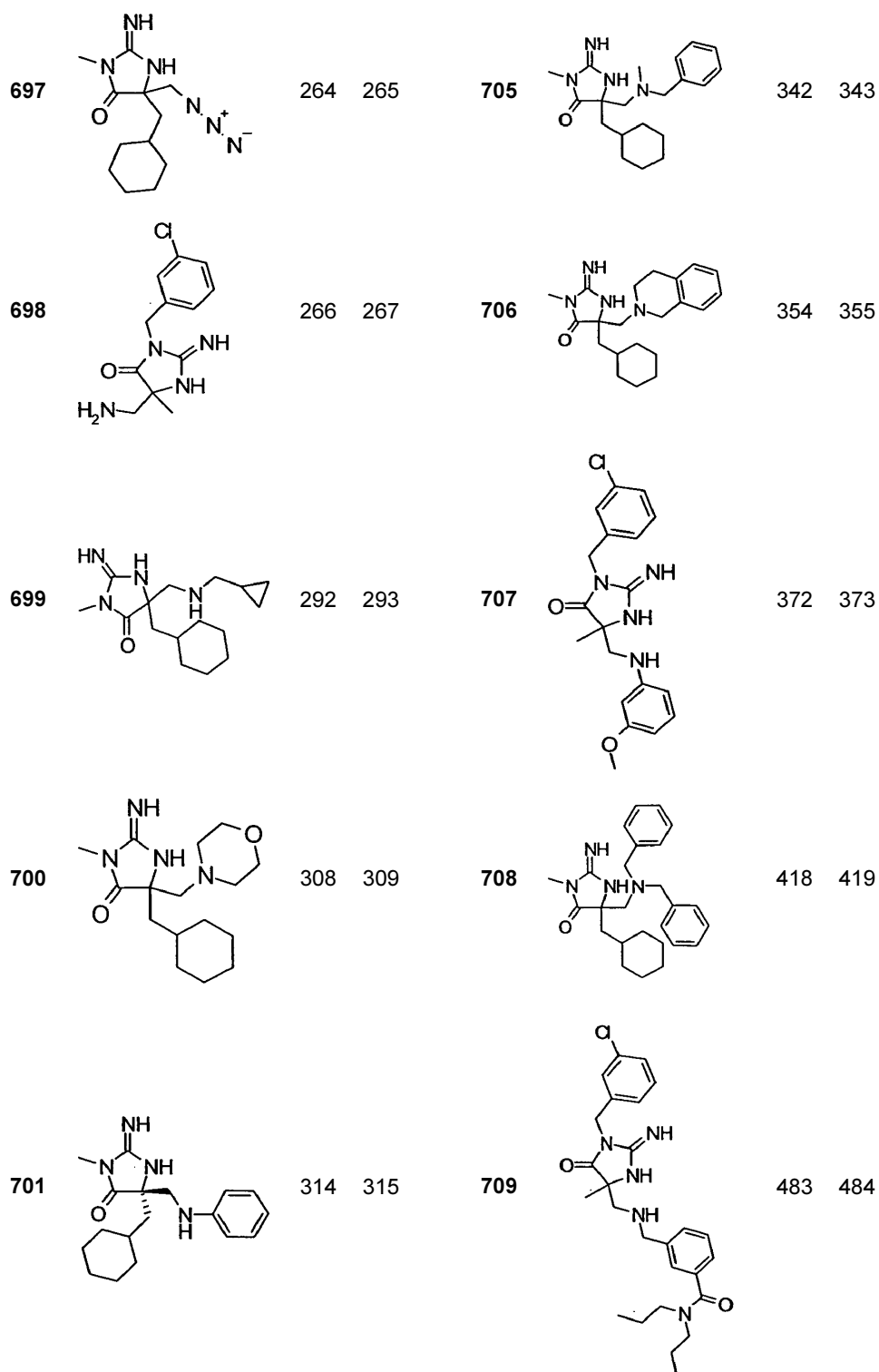
Una solución de **H5** en bruto ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) (0,11 mmol) y amoníaco 7 N en Metanol ($R^{21}\text{-H} = \text{NH}_2\text{-H}$) (10 equiv.) se agitó durante una noche a ta. La solución de reacción se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para proporcionar **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, 1 H; δ 4,9, m, 2H; δ 3,5, m, 2H; δ 1,65, s, 3H. ES-LCMS (m/e) 267,07.

Método H, Etapa 6:

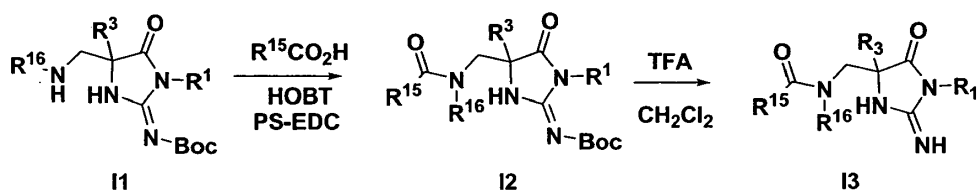
Una solución de ácido trifluoroacético al 50 % en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió a **H6** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{21} = \text{NH}_2$). Después de 40 min, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa/LCMS eluyendo con un gradiente de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

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
694		238	239	702		320	321
695		248	249	703		328	329
696		257	258	704		334	335



Método I



Método I, Etapa 1:

Se añadió resina de dietilaminometil poliestireno (5 equiv.) a una solución de la sal formiato de **I1** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^{16} = \text{H}$) 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 (4 x). El filtrado se concentró para proporcionar la base libre **I1** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^{16} = \text{H}$).

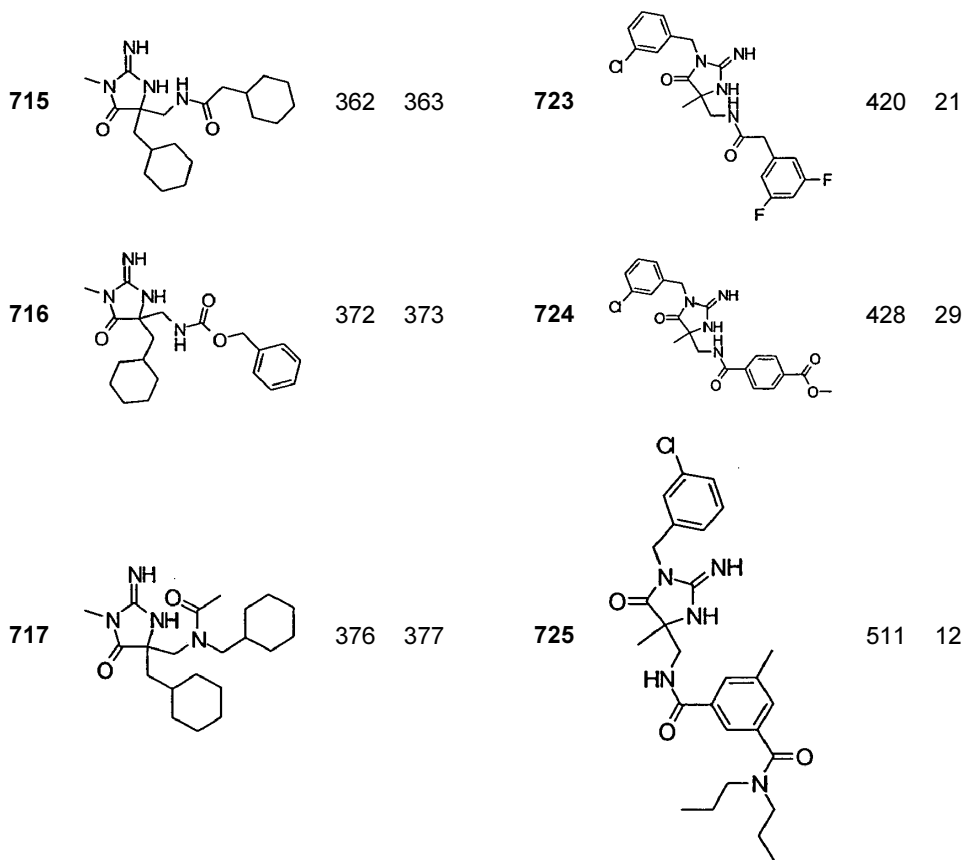
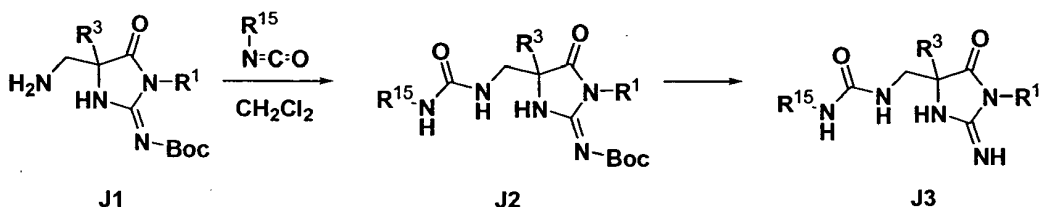
Se añadió una solución de **R¹⁵COOH** ($R^{15} = \text{Fenetilo}$) (1,3 equiv.) a una mezcla de resina EDC (41 mg, 1,53 mmol/g, 3 equiv.), HOBT (1,5 equiv.), y la base libre de **I1** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$ y $R^{16} = \text{H}$) (0,021 mmol) en 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$. La suspensión se agitó durante una noche. Se añadieron resina de isocianato de poliestireno (45 mg, 3 equiv.), resina de poliestireno trisamina (40 mg, 6 equiv.) 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 para proporcionar **I2** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^{16} = \text{H}$ y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Método I, Etapa 2:

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

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
710		280	281	718		398	399
711		308	309	719		406	407
712		308	309	720		410	11
713		334	335	721		410	11
714		342	343	722		414	15

**Método J**

5

Método J, Etapa 1:

Se añadió resina de dietilaminometil poliestireno (5 equiv.) a una solución de **J1** (sal TFA, $R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) 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 (4 x). El filtrado se concentró para proporcionar la base libre. Se añadió una solución de $R^{15}\text{NCO}$ ($R^{15} = \text{butilo}$) (2 equiv.) en CH_2Cl_2 a la base libre de **J1** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ y $R^3 = \text{CH}_3$) (0,021 mmol) en 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$. La suspensión se agitó durante una noche. Se añadieron resina de isocianato de poliestireno (45 mg, 3 equiv.), resina de poliestireno trisamina (40 mg, 6 equiv.) 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 para proporcionar **J2** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

10

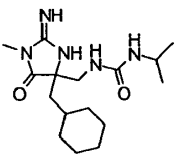
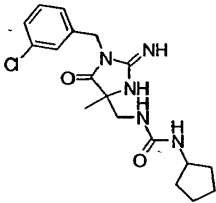
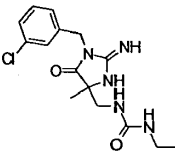
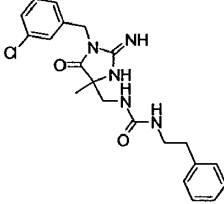
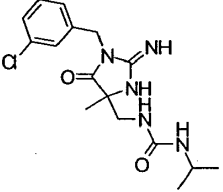
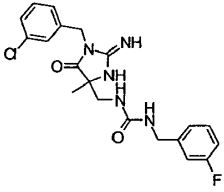
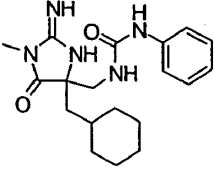
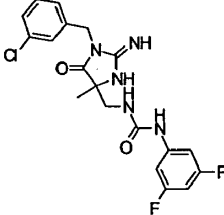
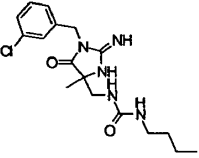
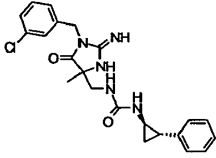
15

Método J, Etapa 2:

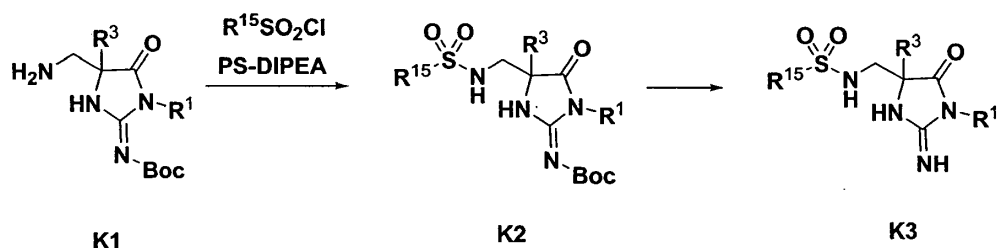
El compuesto **J3** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **J2** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo el procedimiento descrito en el Método H, Etapa 2.

20

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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

Método K



Método K, Etapa 1:

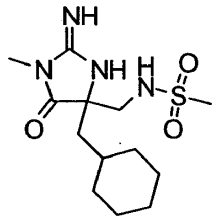
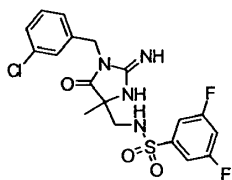
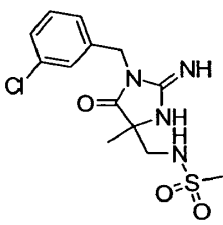
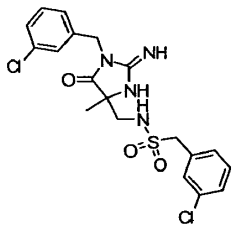
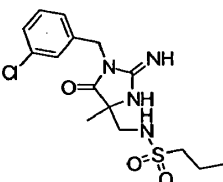
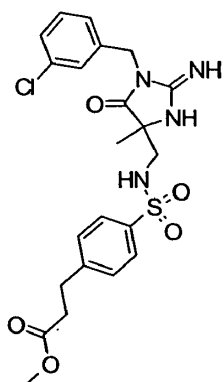
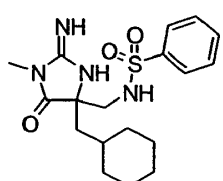
Se añadió una solución de $\text{R}^{15}\text{SO}_2\text{Cl}$ (R^{15} = Propilo) (1,5 equiv.) a una suspensión de resina de poliestireno diisopropiletilamina (18 mg, 3,45 mmol/g, 3 equiv.) y la base libre de **K1** preparada usando el método **H** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$) y R^3 = CH_3) (0,021 mmol) en 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{THF}$. La suspensión se agitó durante una noche. Se añadieron resina de isocianato de poliestireno (45 mg, 3 equiv.), resina de poliestireno trisamina (40 mg, 6 equiv.) 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 para proporcionar **K2** (R^1 = $\text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, R^3 = CH_3 , y R^{15} = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Método K, Etapa 2:

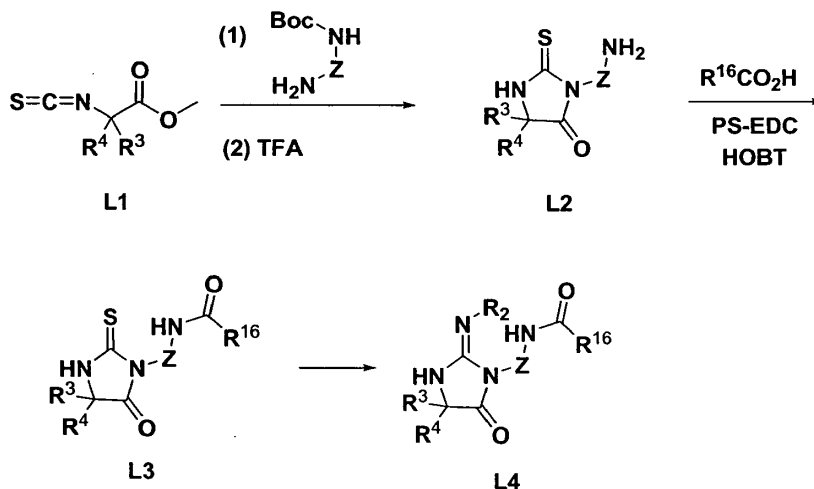
El compuesto **K3** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **K2** ($R^1 = \text{CH}_2(3\text{-ClC}_6\text{H}_4)$, $R^3 = \text{CH}_3$, y $R^{15} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) siguiendo el procedimiento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

5

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
736		316	317	740		442	443
737		344	345	741		454	455
738		372	373	742		492	493
739		378	379				

Método L



- 5 (En el esquema, $-\text{Z-NH-C(O)R}^{16}$ - es equivalente a R^1 sustituido por R^{21} , o R^1 sustituido por alquil- R^{22} , donde 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 alquileo-arileno, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos).

Método 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 equiv.) y Z = -parametileno-bencilo) (1,05 equiv.) 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 ácido trifluoroacético al 50 % 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 (2 x). A la fase acuosa se le añadió una solución saturada de Na_2CO_3 en H_2O hasta que la solución se hizo básica. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos de CH_2Cl_2 se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir **L2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

Método L, Etapa 2:

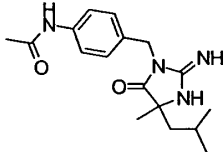
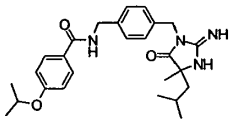
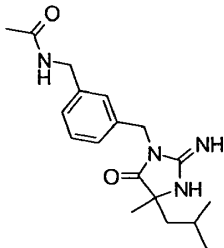
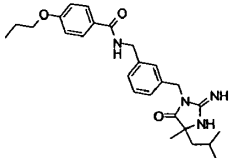
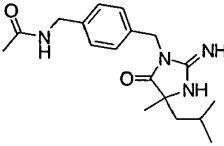
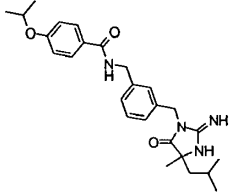
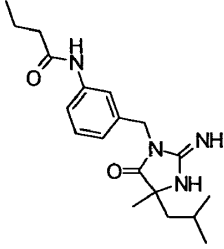
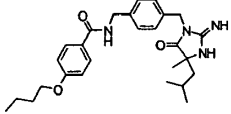
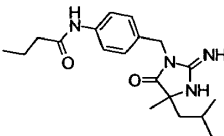
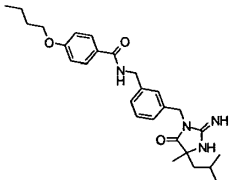
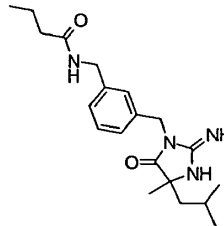
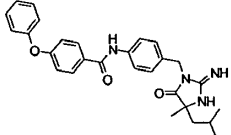
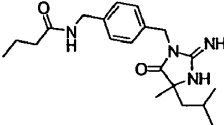
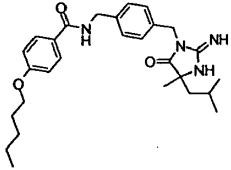
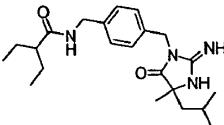
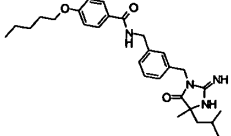
El compuesto **L3** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de **L2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) siguiendo el procedimiento descrito en el Método I, Etapa 1.

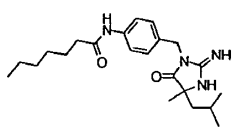
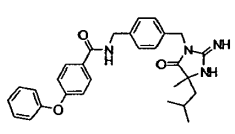
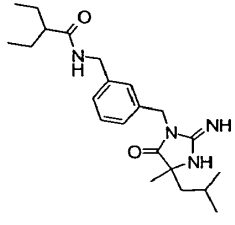
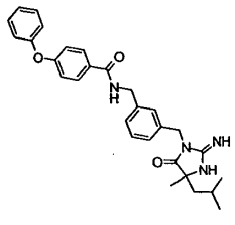
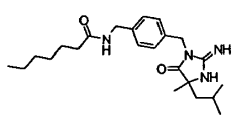
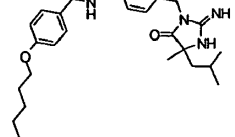
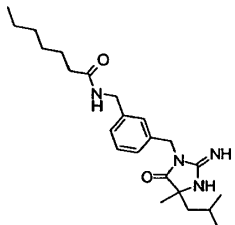
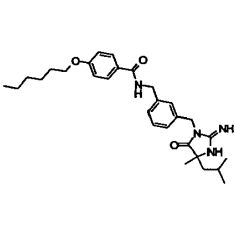
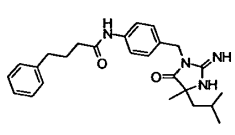
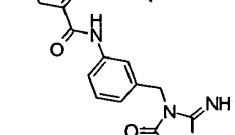
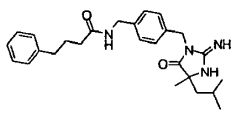
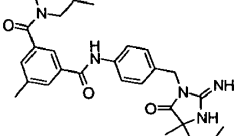
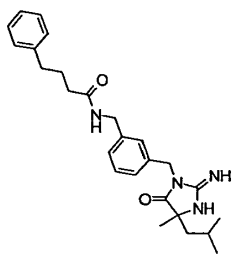
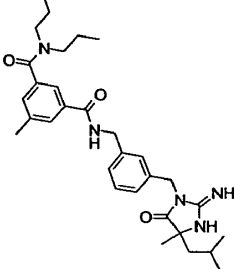
Método L, Etapa 3:

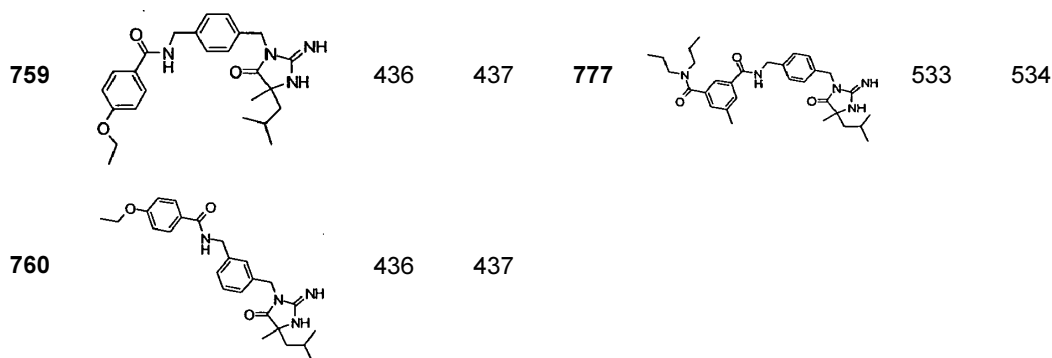
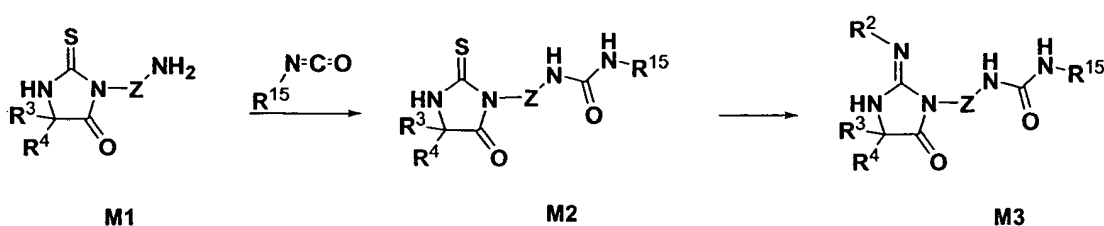
El compuesto **L4** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Z = para- $(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) se preparó a partir de ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,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

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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
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
756		420	421	774		519	520
757		434	435	775		519	520
758		434	435	776		533	534

**Método M**

(En el esquema, $-Z-NH-C(O)-NHR^{15}$ - es equivalente a R^1 sustituido por R^{21} , o R^1 sustituido por 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 alquileo-arileno, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos).

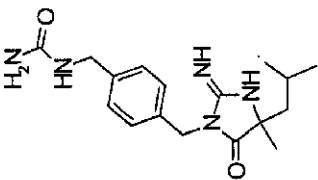
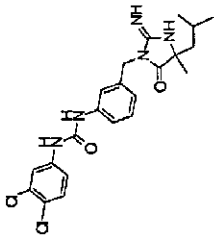
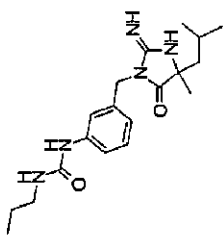
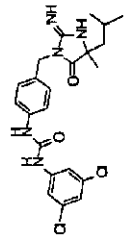
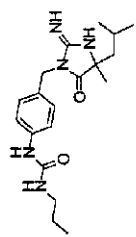
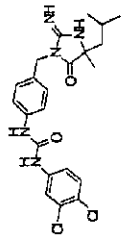
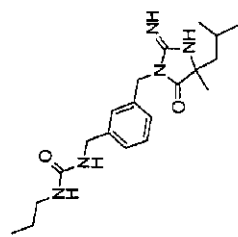
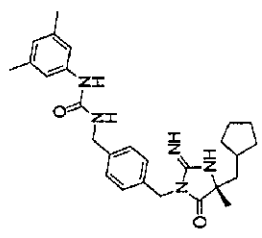
Método M, Etapa 1:

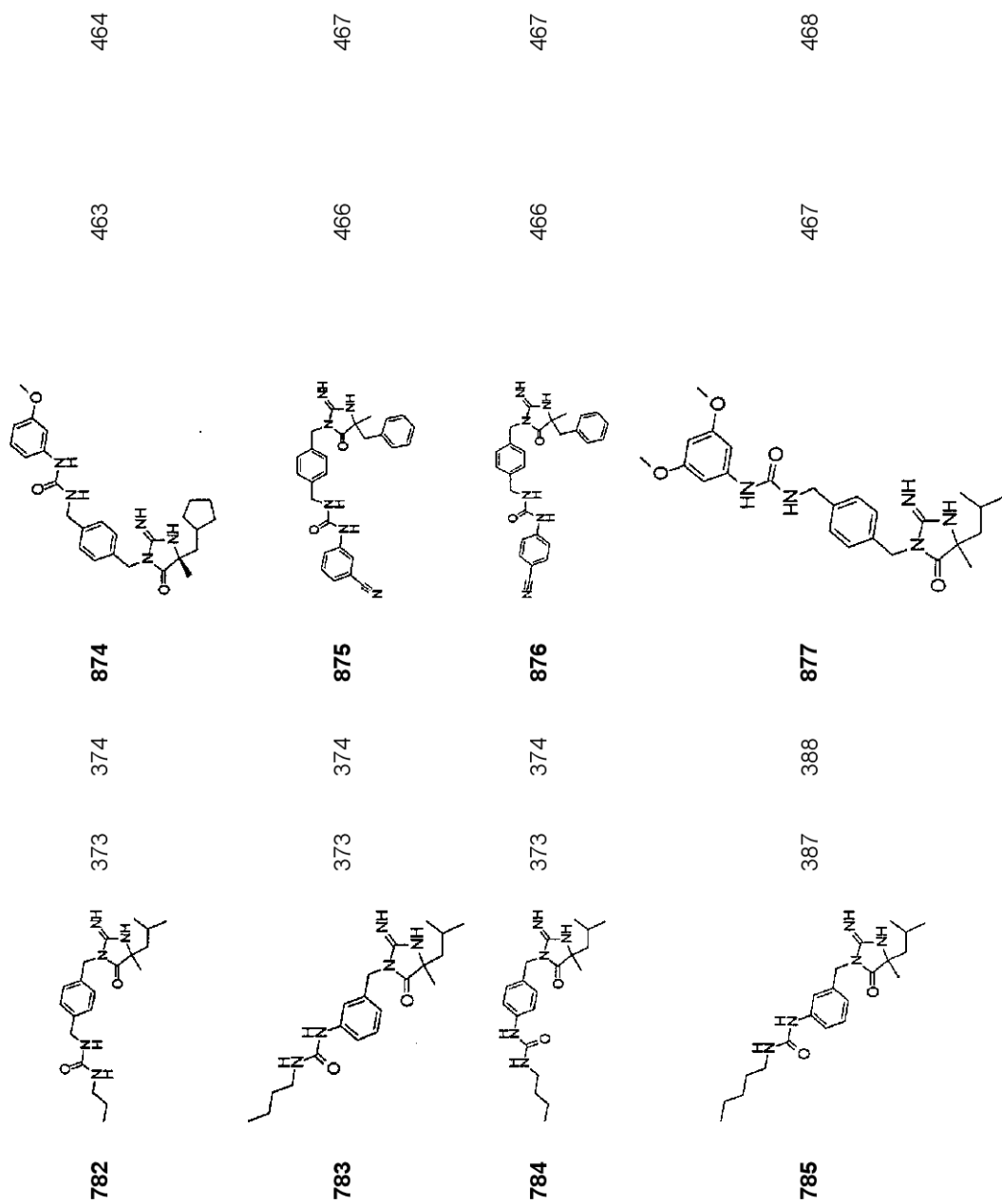
El compuesto **M2** ($R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, Z = para- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{15} = 3,4$ -difluorofenilo) se preparó a partir de **M1** ($R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, Z = para- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$) siguiendo el procedimiento descrito en el Método J, Etapa 1.

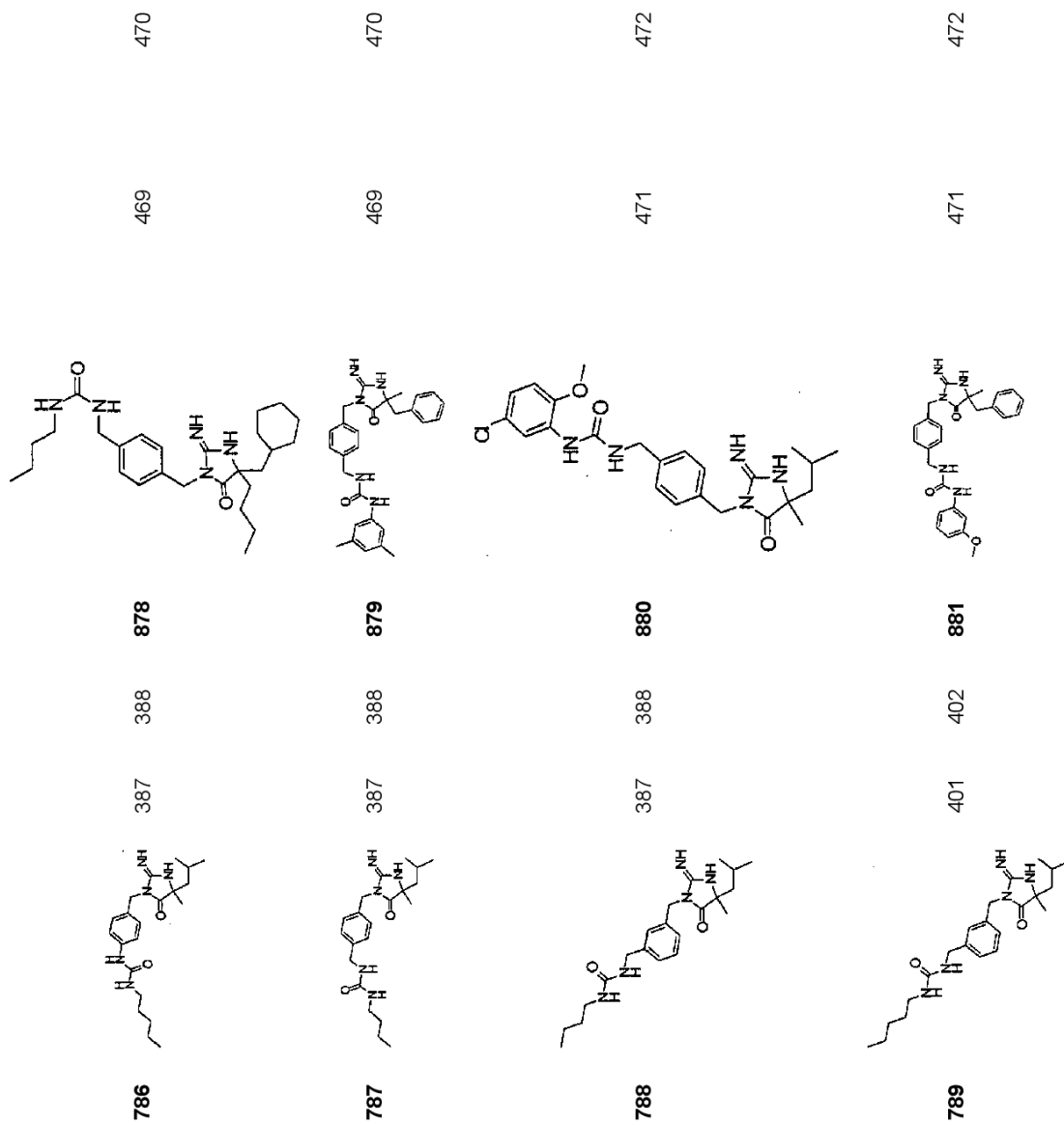
Método M, Etapa 2:

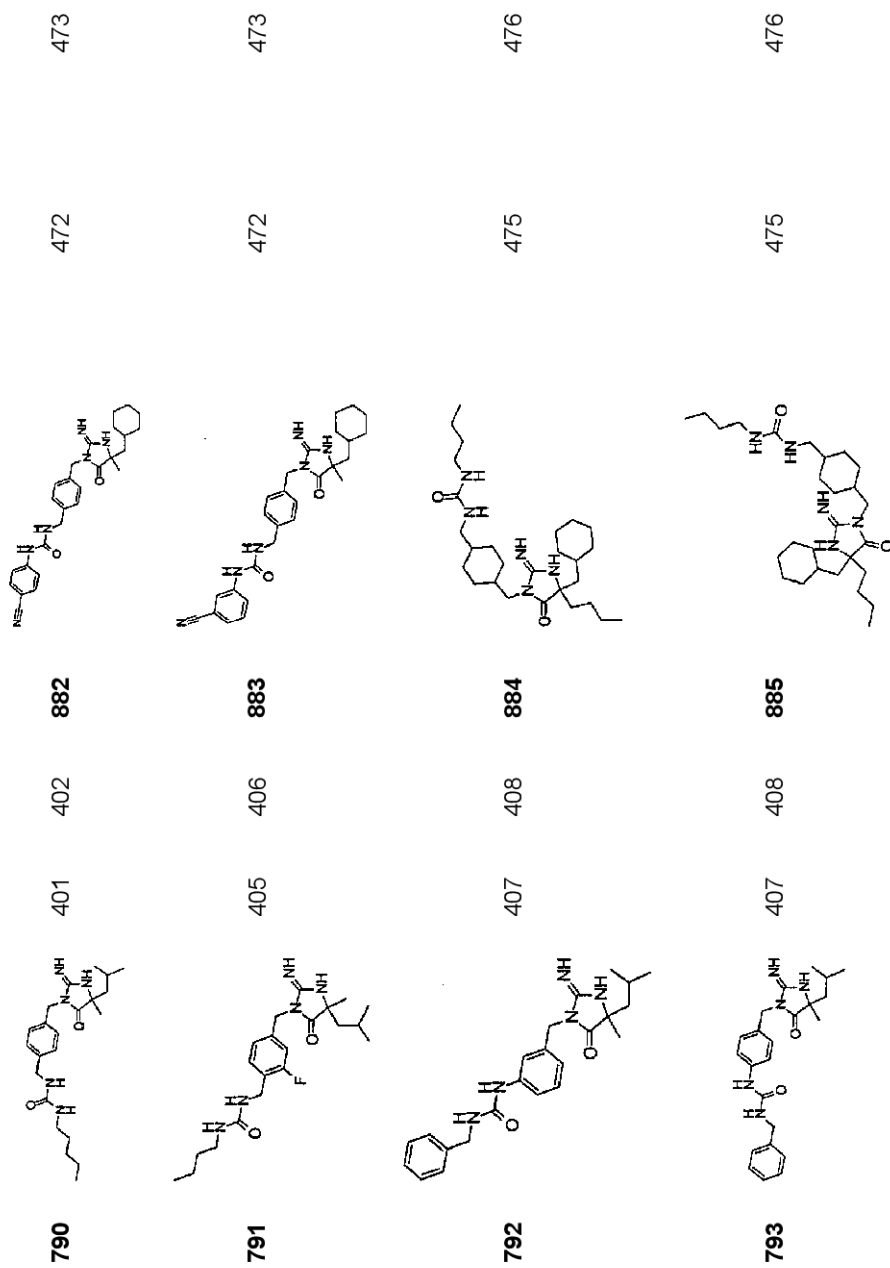
El compuesto **M3** ($R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, Z = para- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{15} = 3,4$ -difluorofenilo) se preparó a partir de **M2** ($R^3 = CH_3$, $R^4 = CH_2CH(CH_3)_2$, Z = para- $(CH_2)C_6H_4(CH_2)-$, $R^{15} = 3,4$ -difluorofenilo) siguiendo el procedimiento descrito en el Método A, Etapa 3. RMN (CD_3OD) δ 7,45, m, 1 H; δ 7,26, m, 4H; 7,24, m, 1 H; δ 6,96, m, 1 H; δ 4,8, m; δ 4,3, s, 2H; δ 1,69, m, 2H; δ 1,44, m, 1 H; δ 1,37, s, 3H; δ 0,8, m, 3H; δ 0,63, m, 3H. ES-LCMS (m/e) 430,27

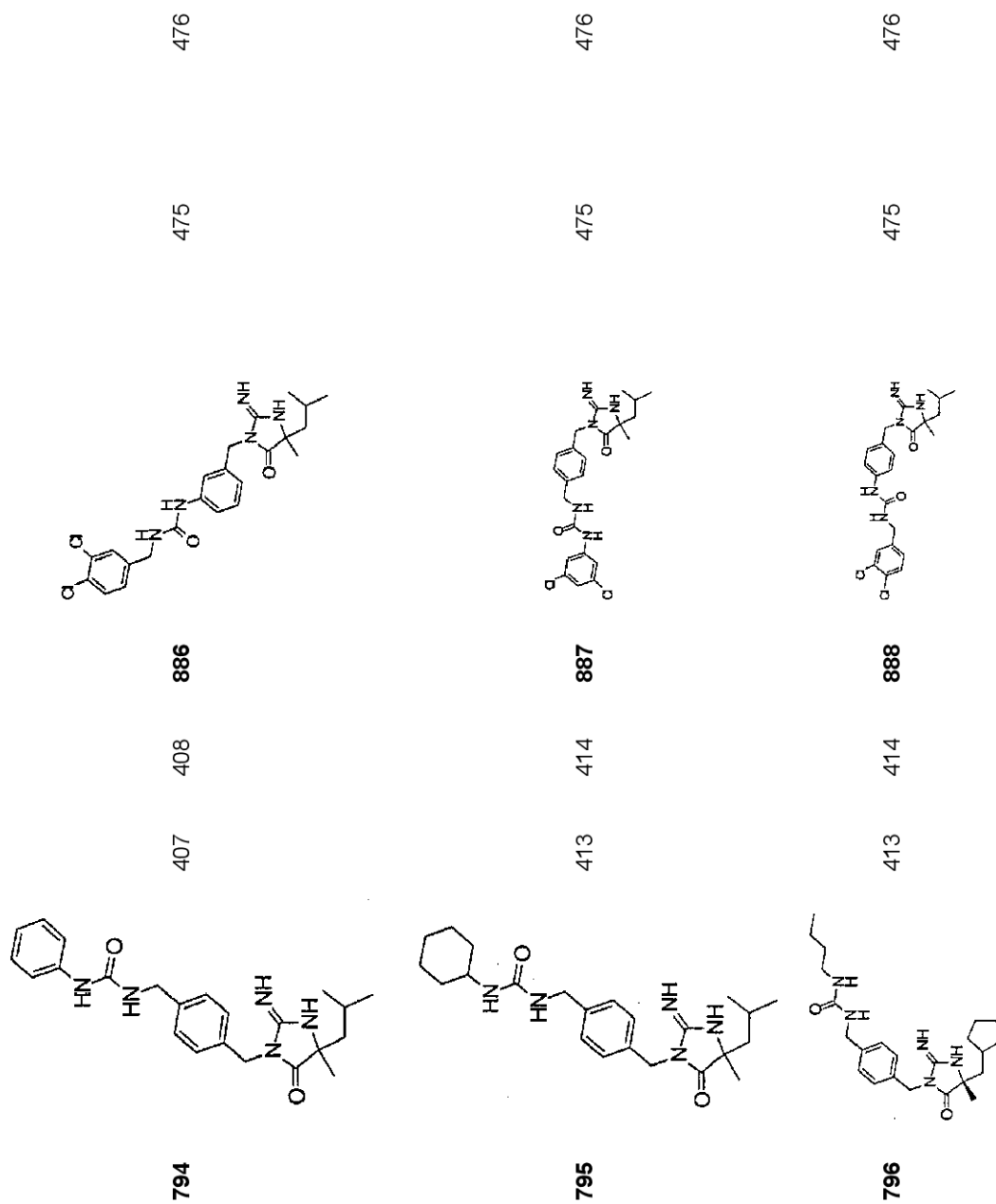
Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

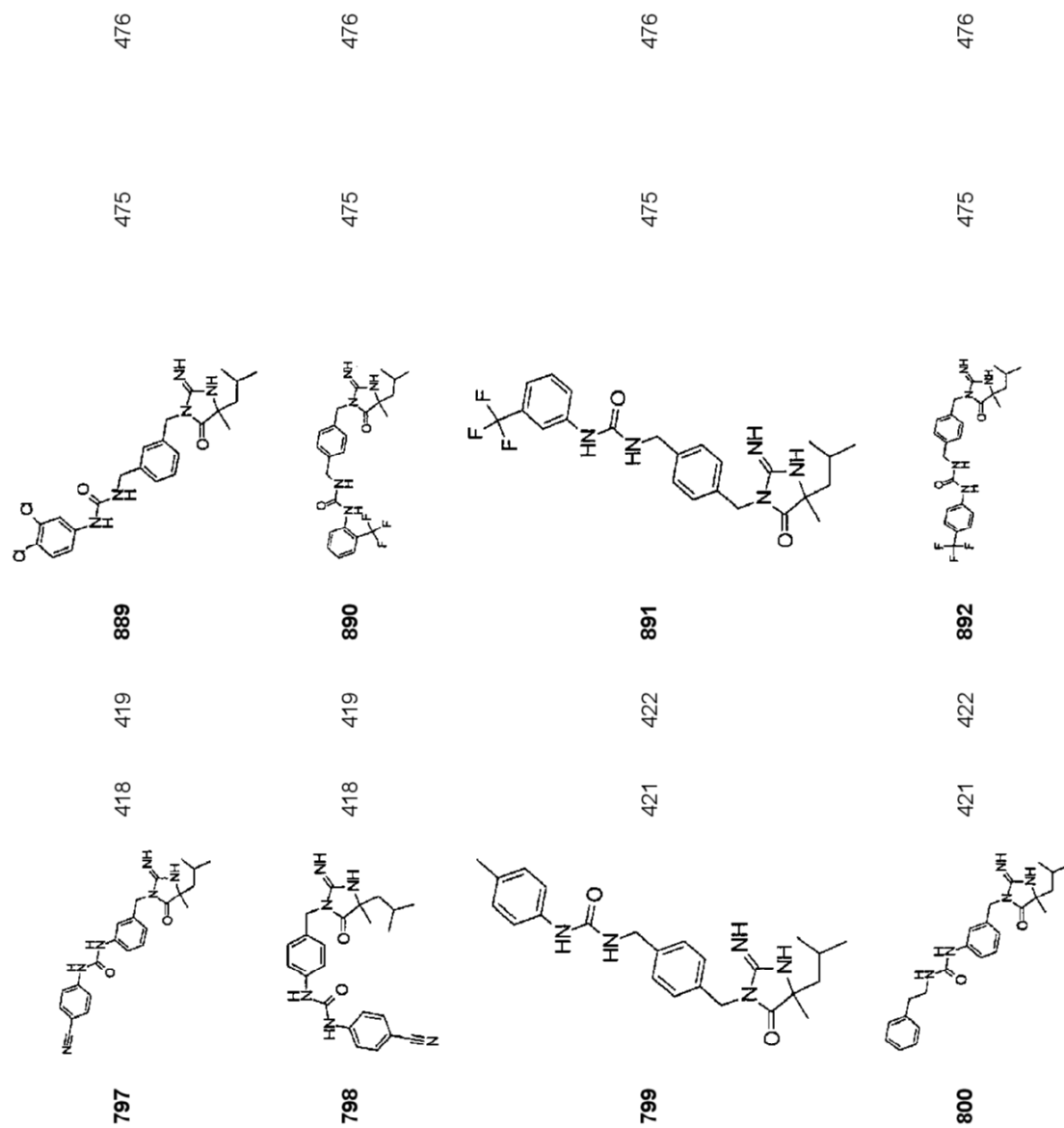
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
778		331	332	870		461	462
779		359	360	871		461	462
780		359	360	872		461	462
781		373	374	873		461	462

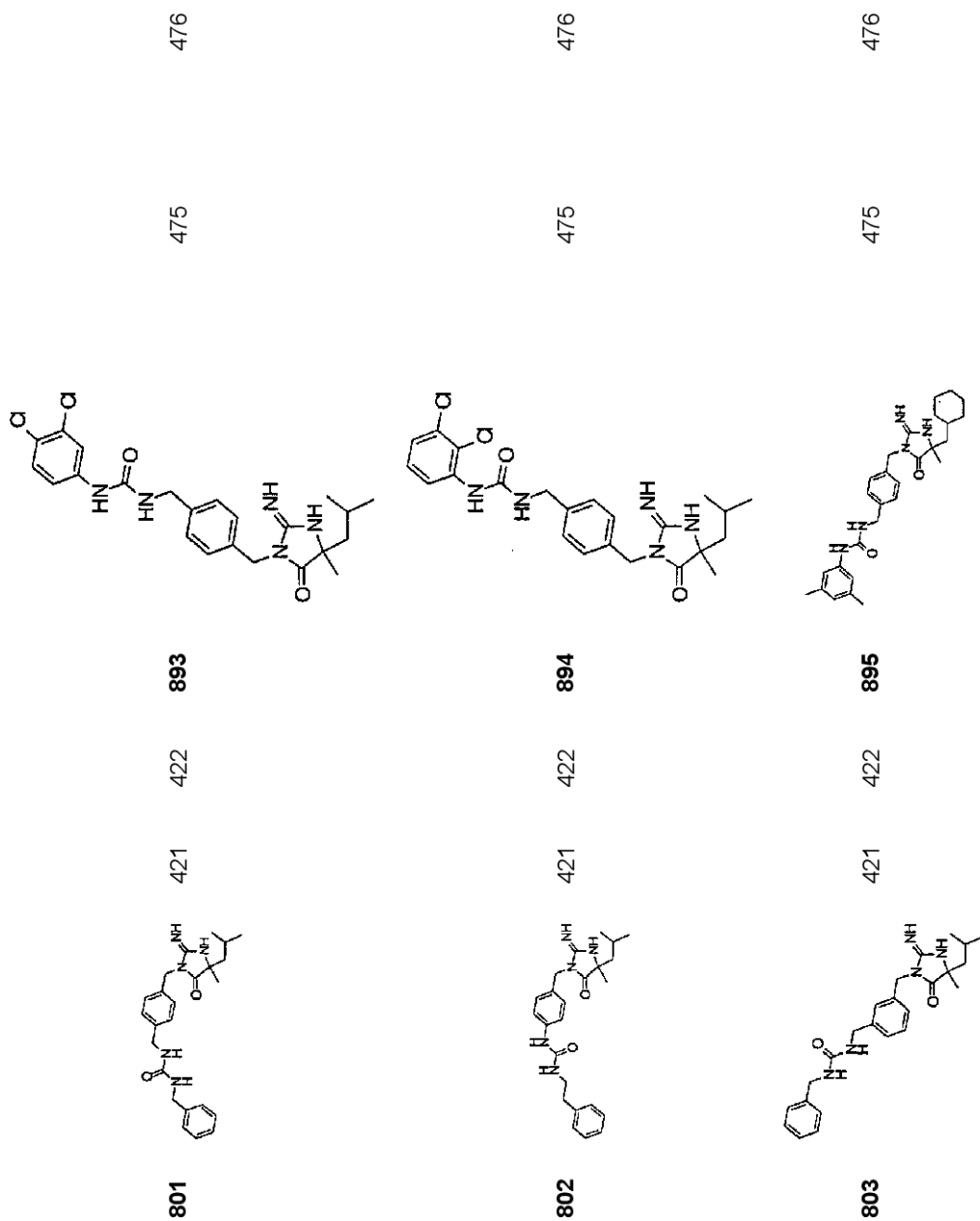










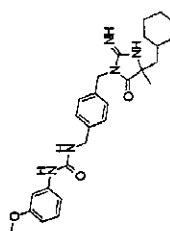
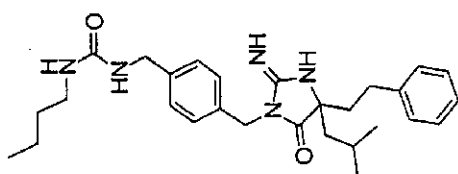


478

478

477

477



896

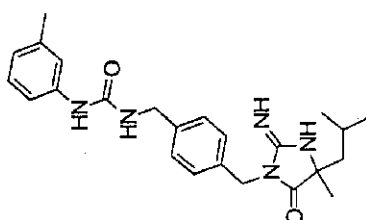
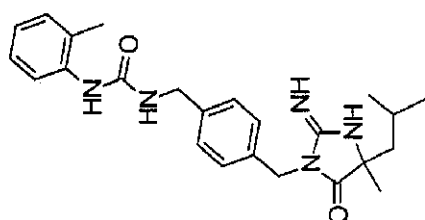
897

422

422

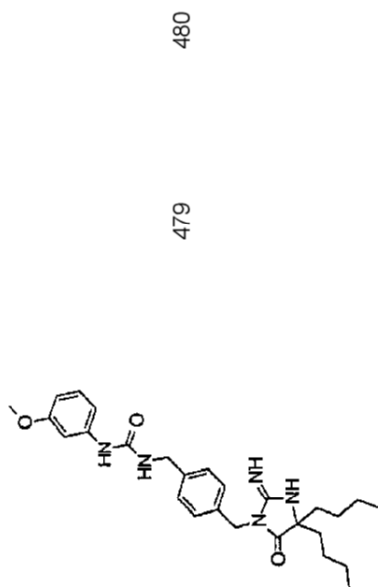
421

421



804

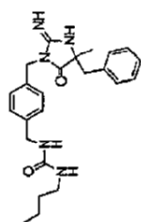
805



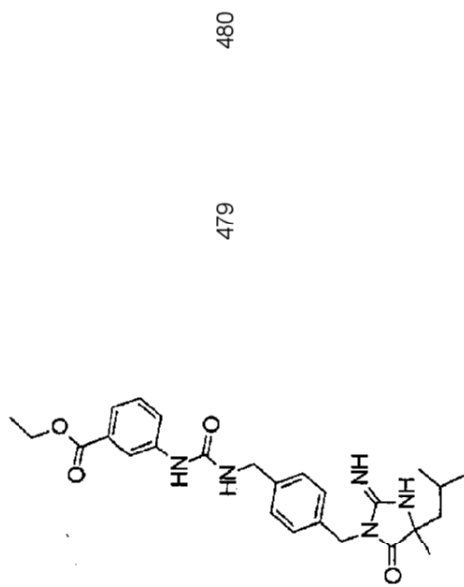
898

422

421



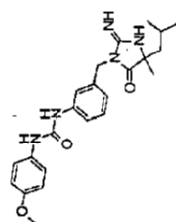
806



899

424

423



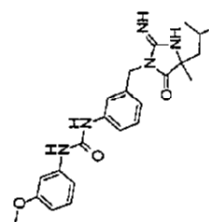
807



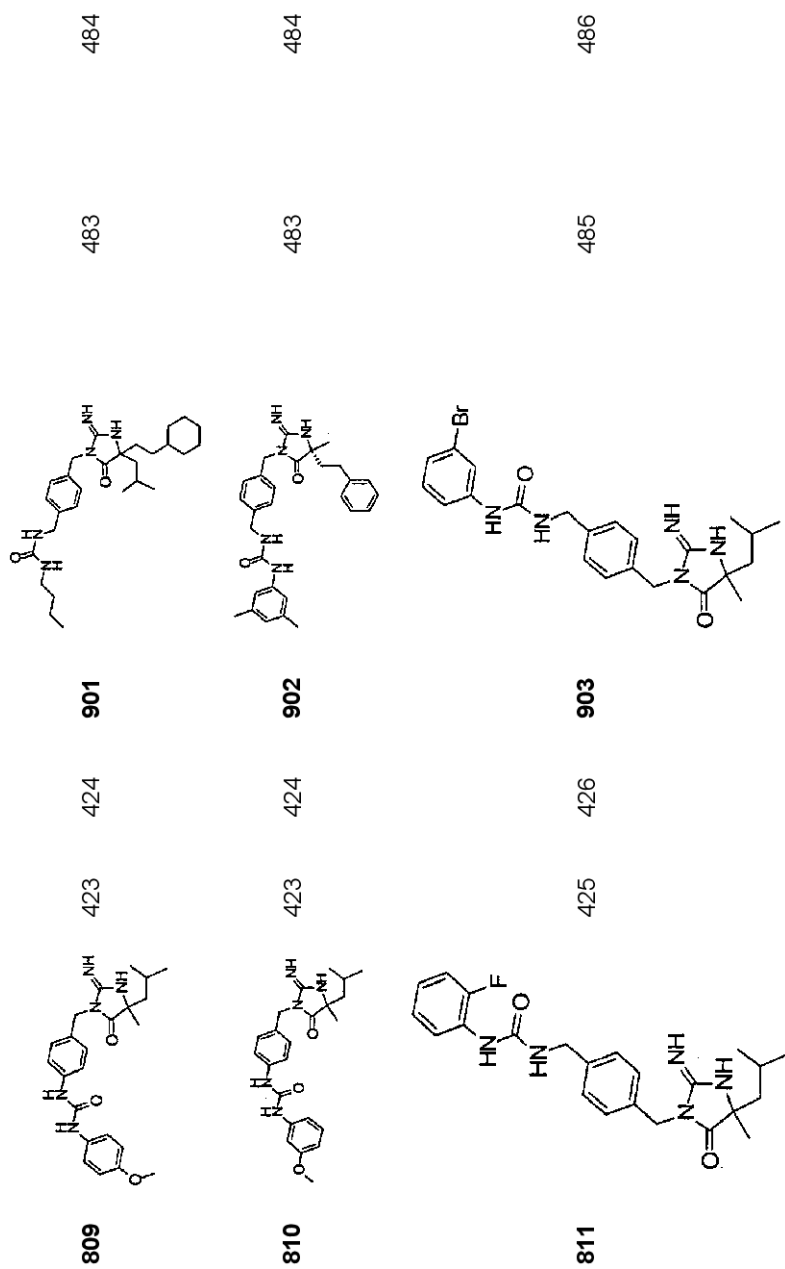
900

424

423



808

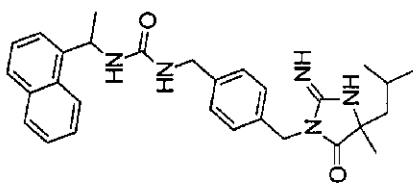
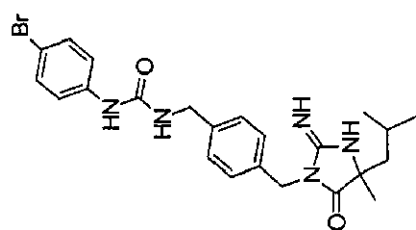


486

486

485

485



904

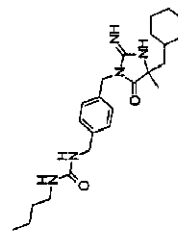
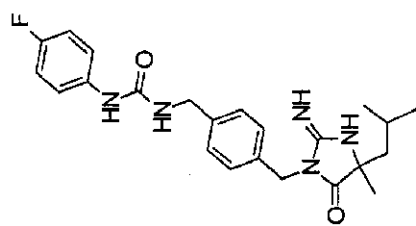
905

426

428

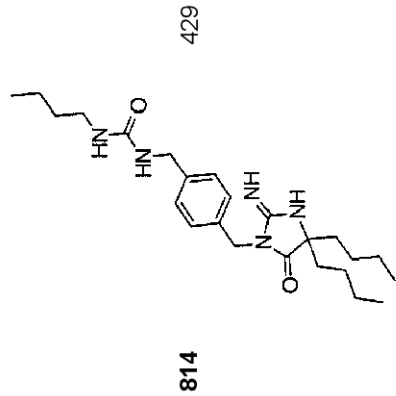
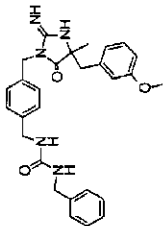
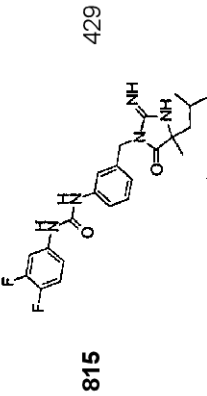
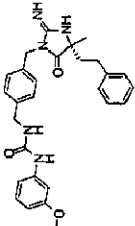
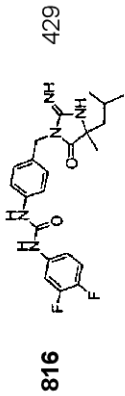
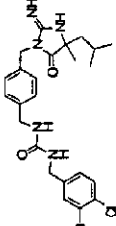
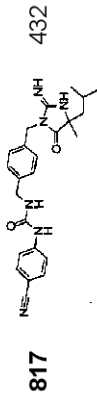
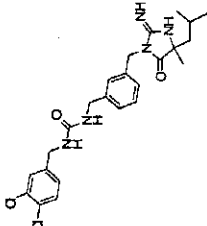
425

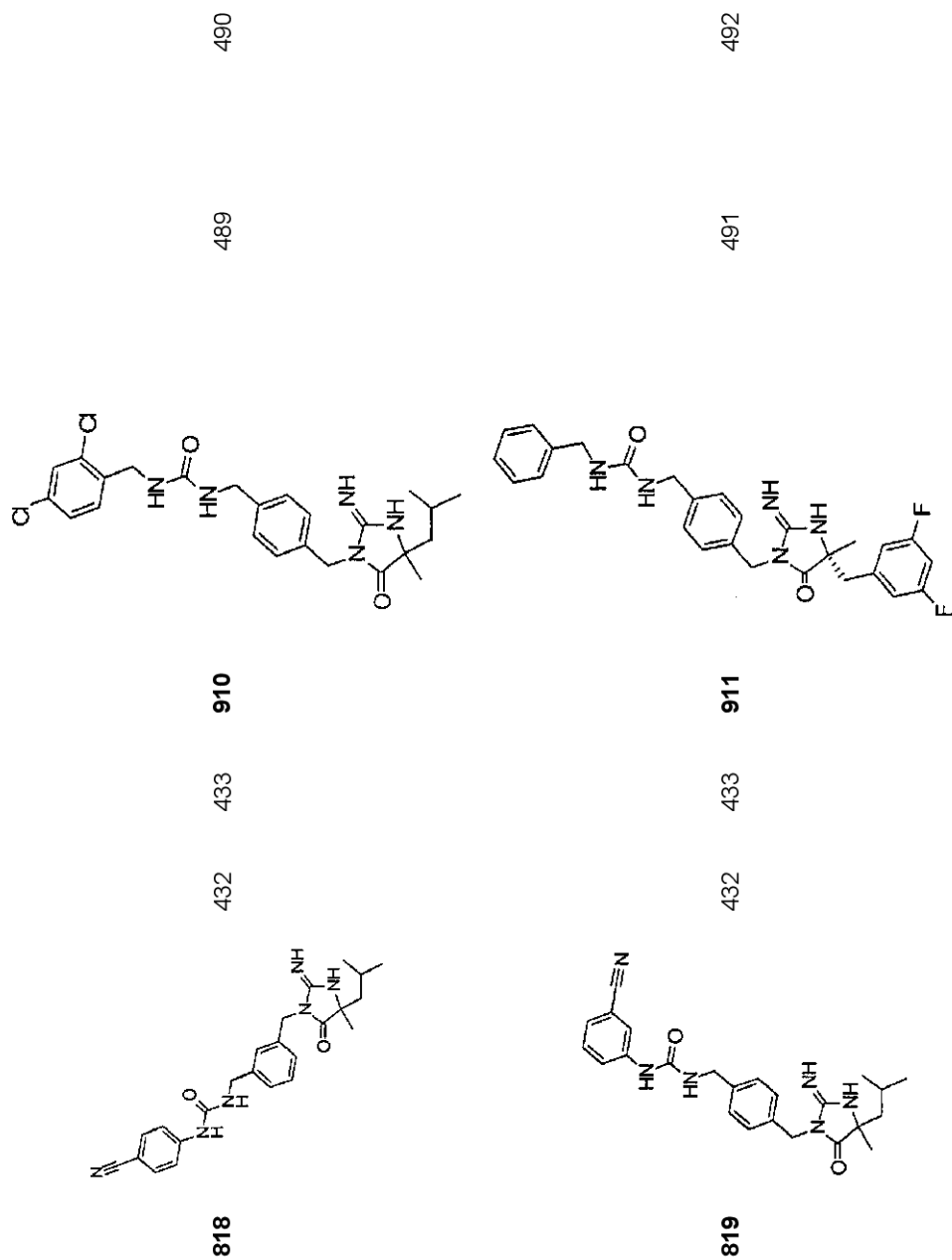
427

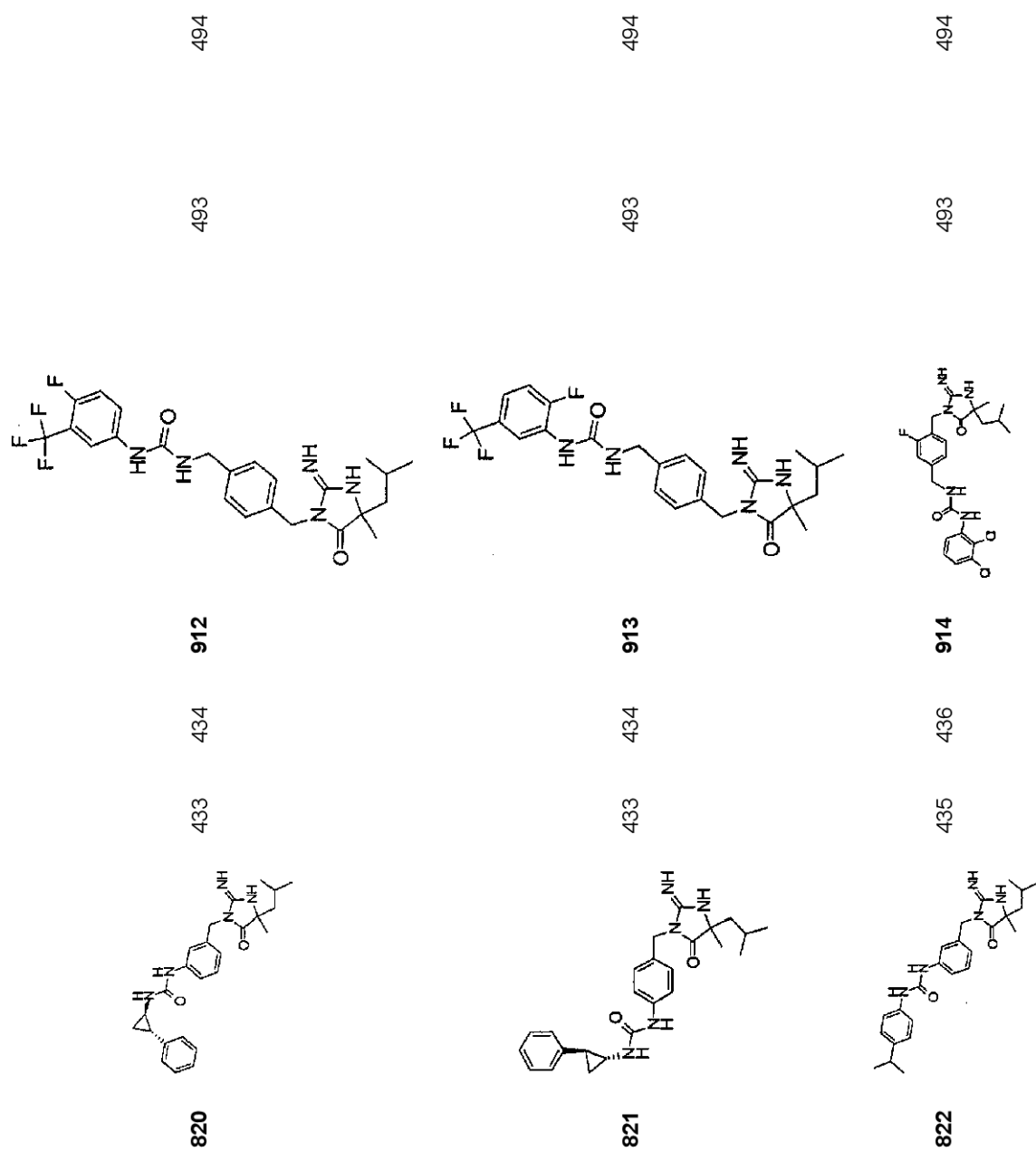


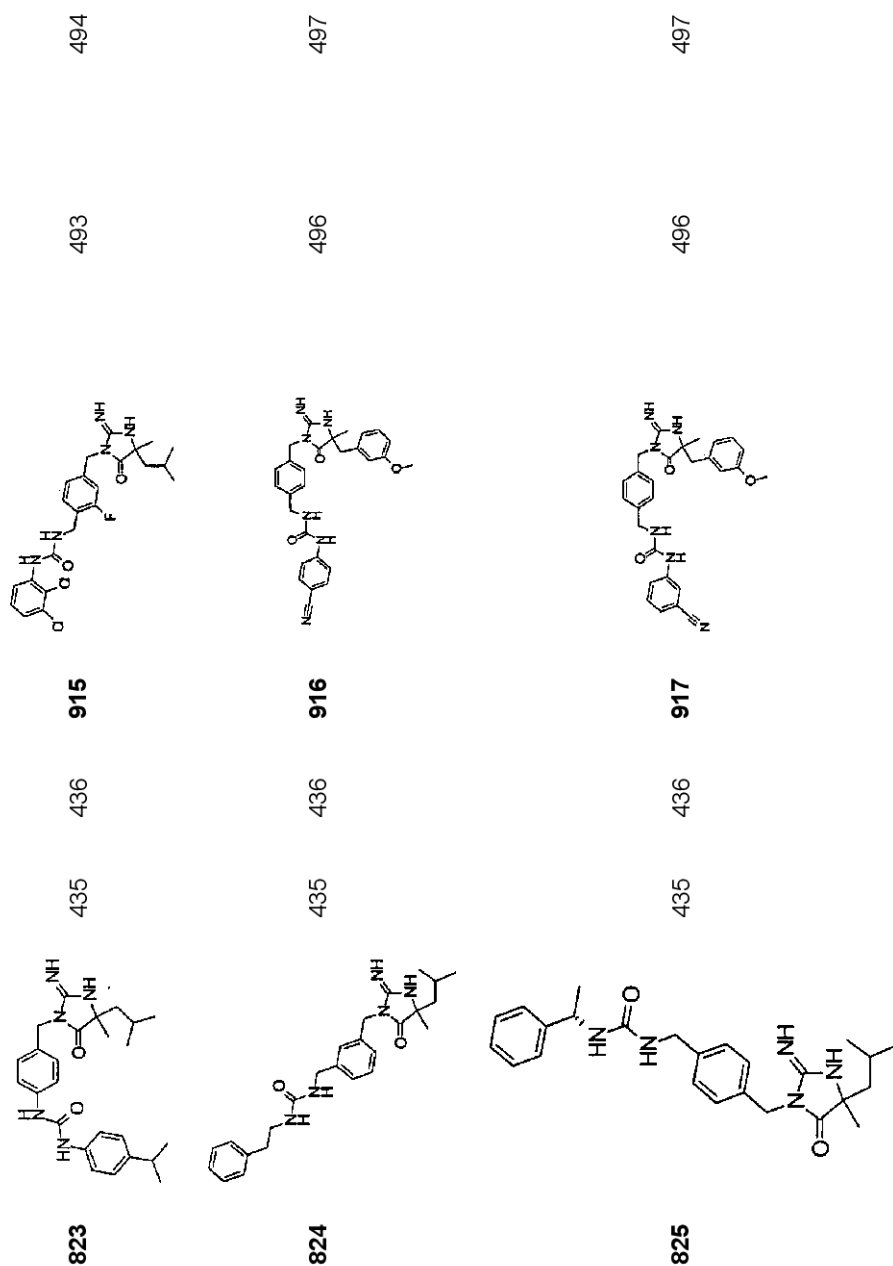
812

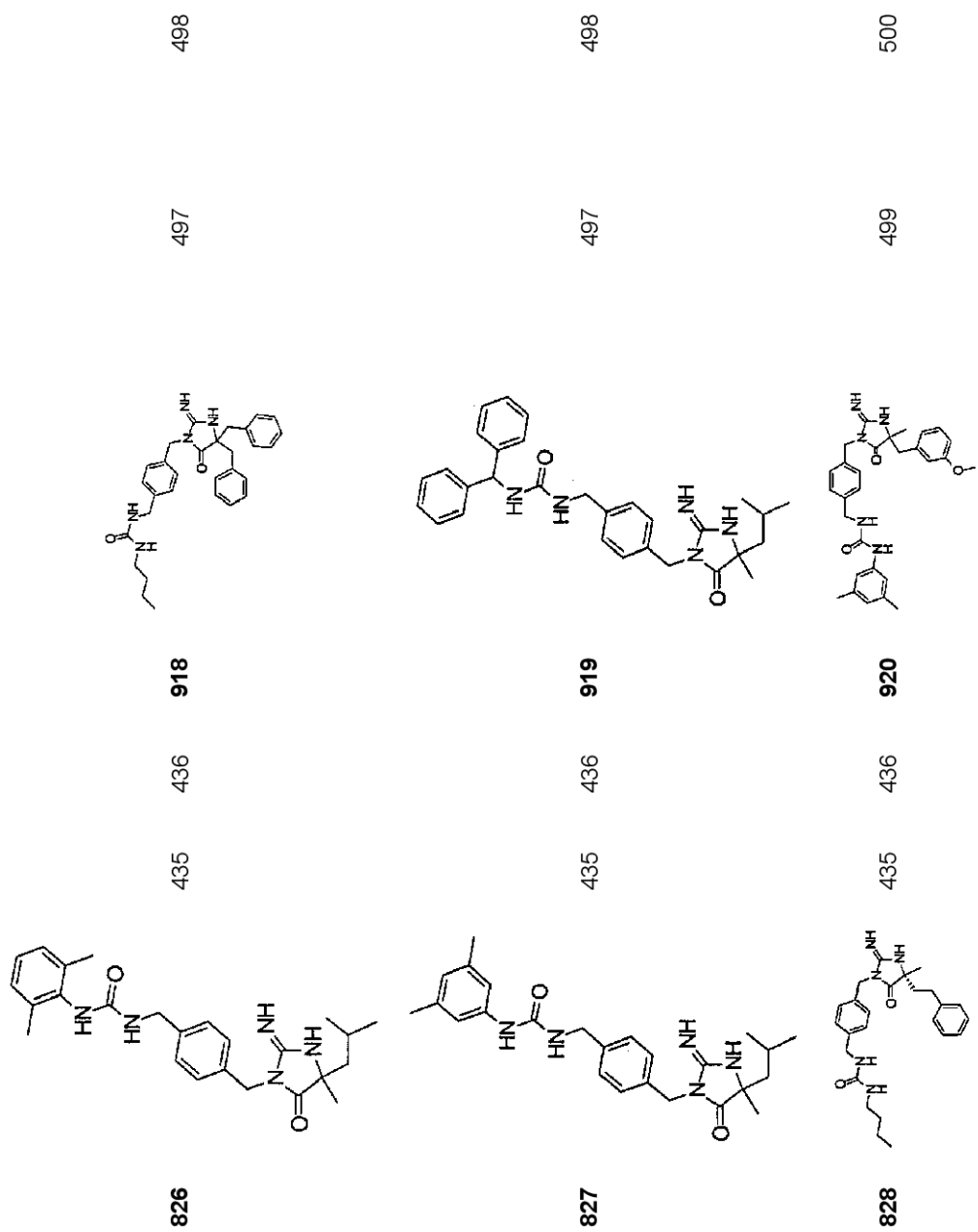
813

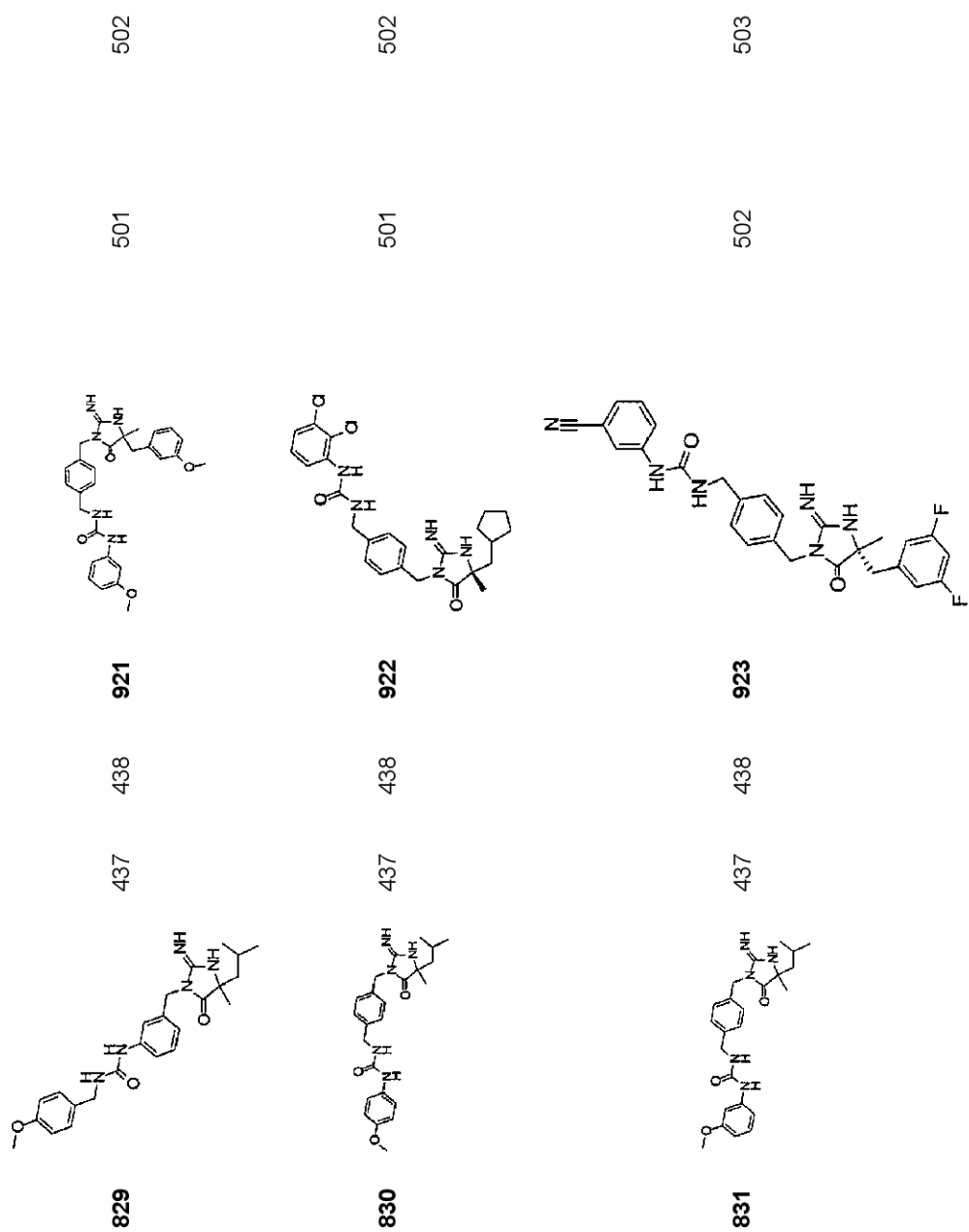
814 	429	906		485	486
815 	429	907		485	486
816 	429	908		489	490
817 	432	909		489	490

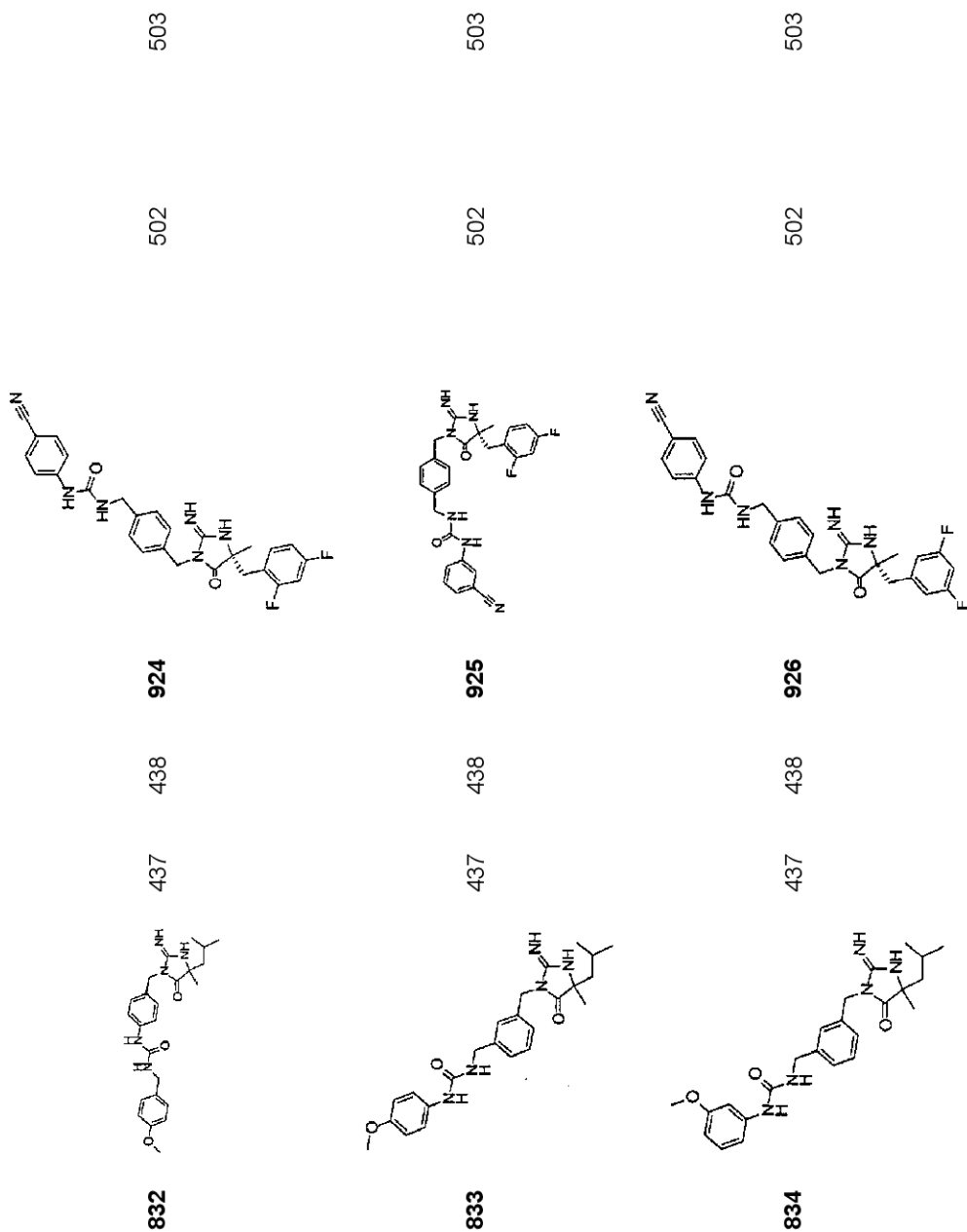










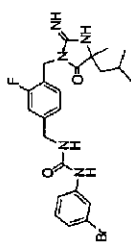


504

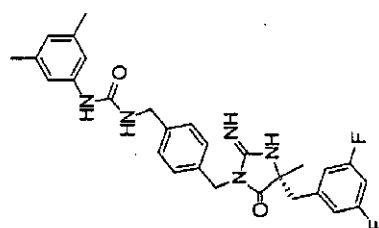
506

503

505



927



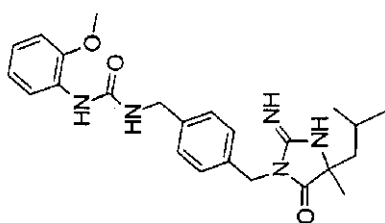
928

438

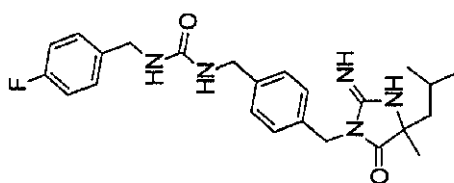
440

437

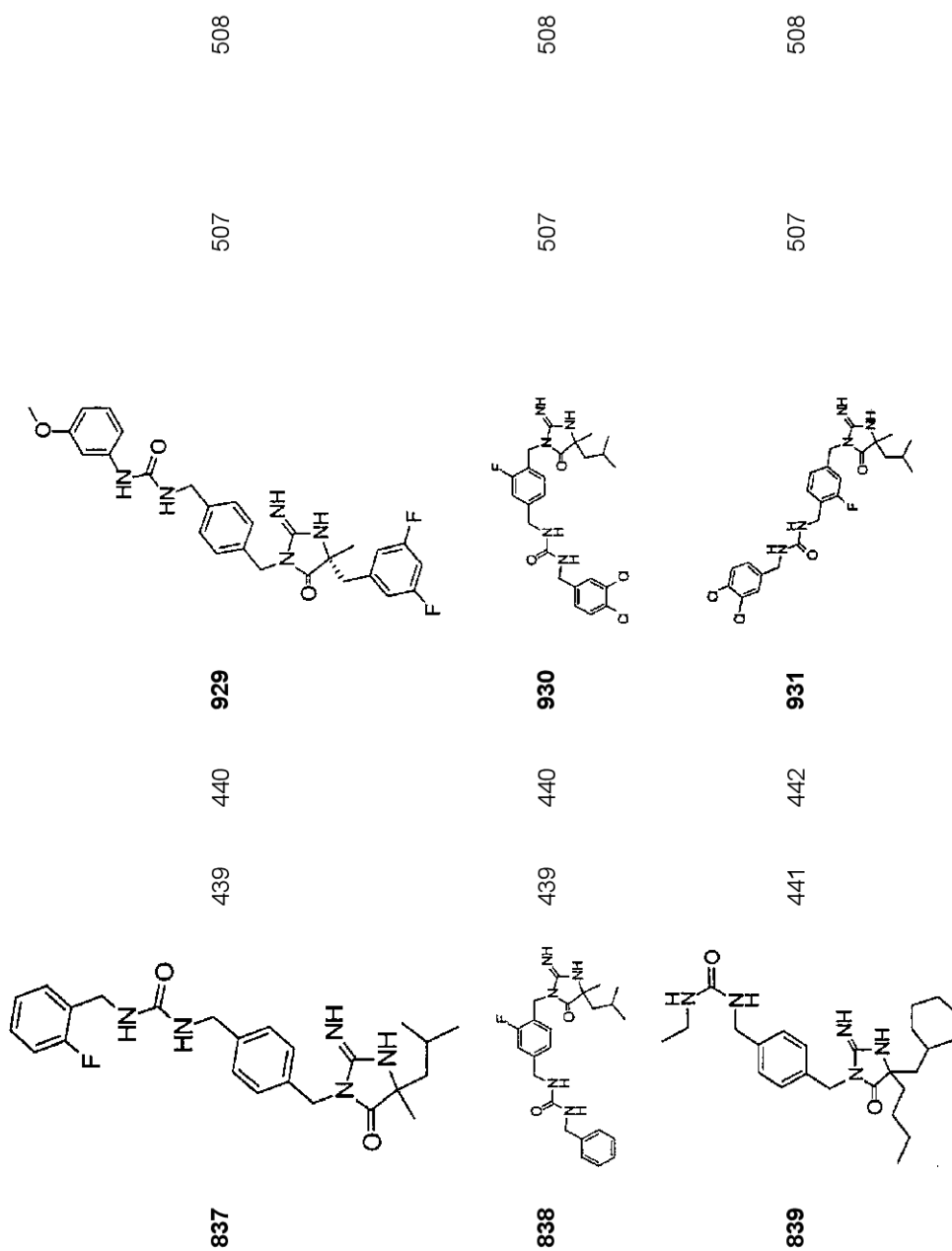
439

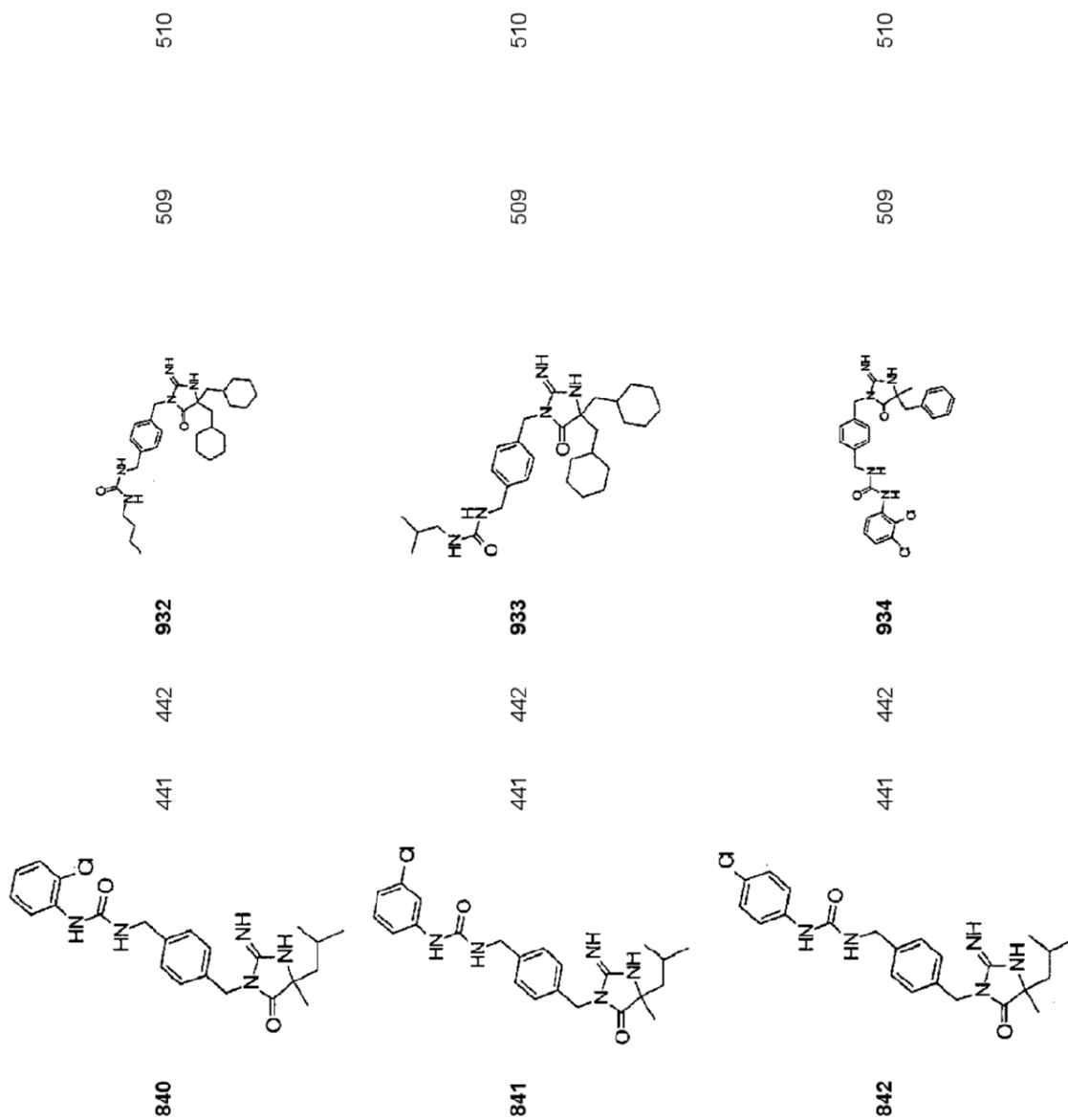


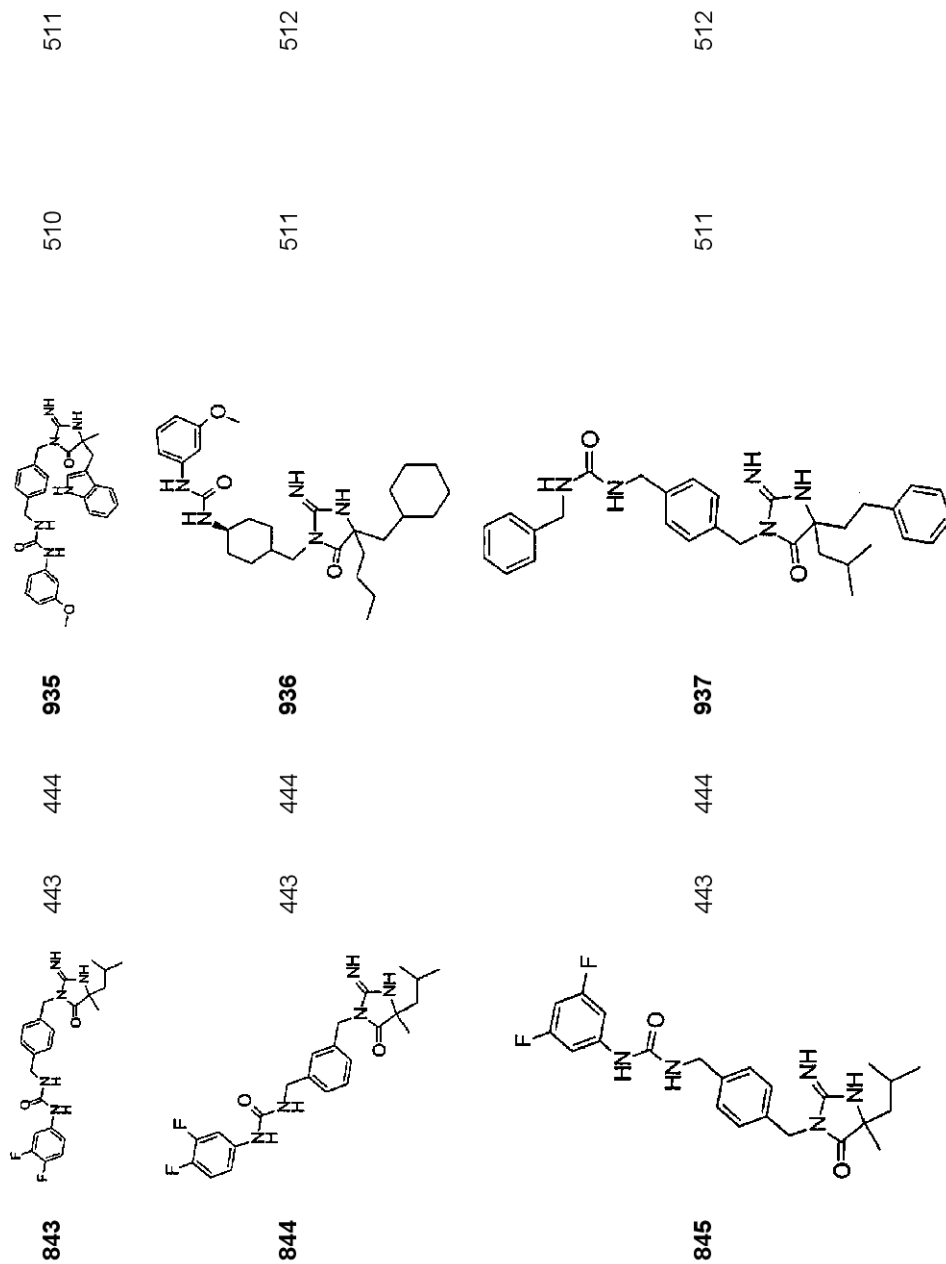
835

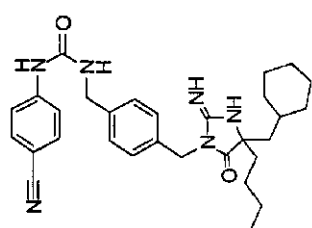


836

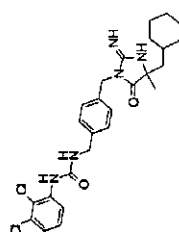




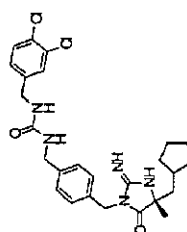




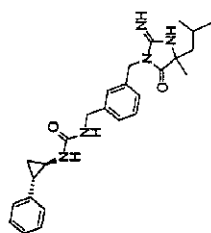
938



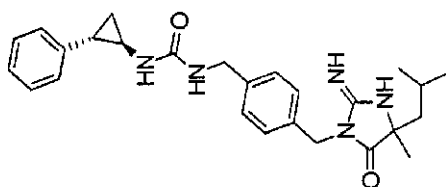
939



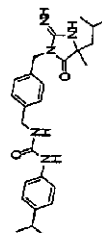
940



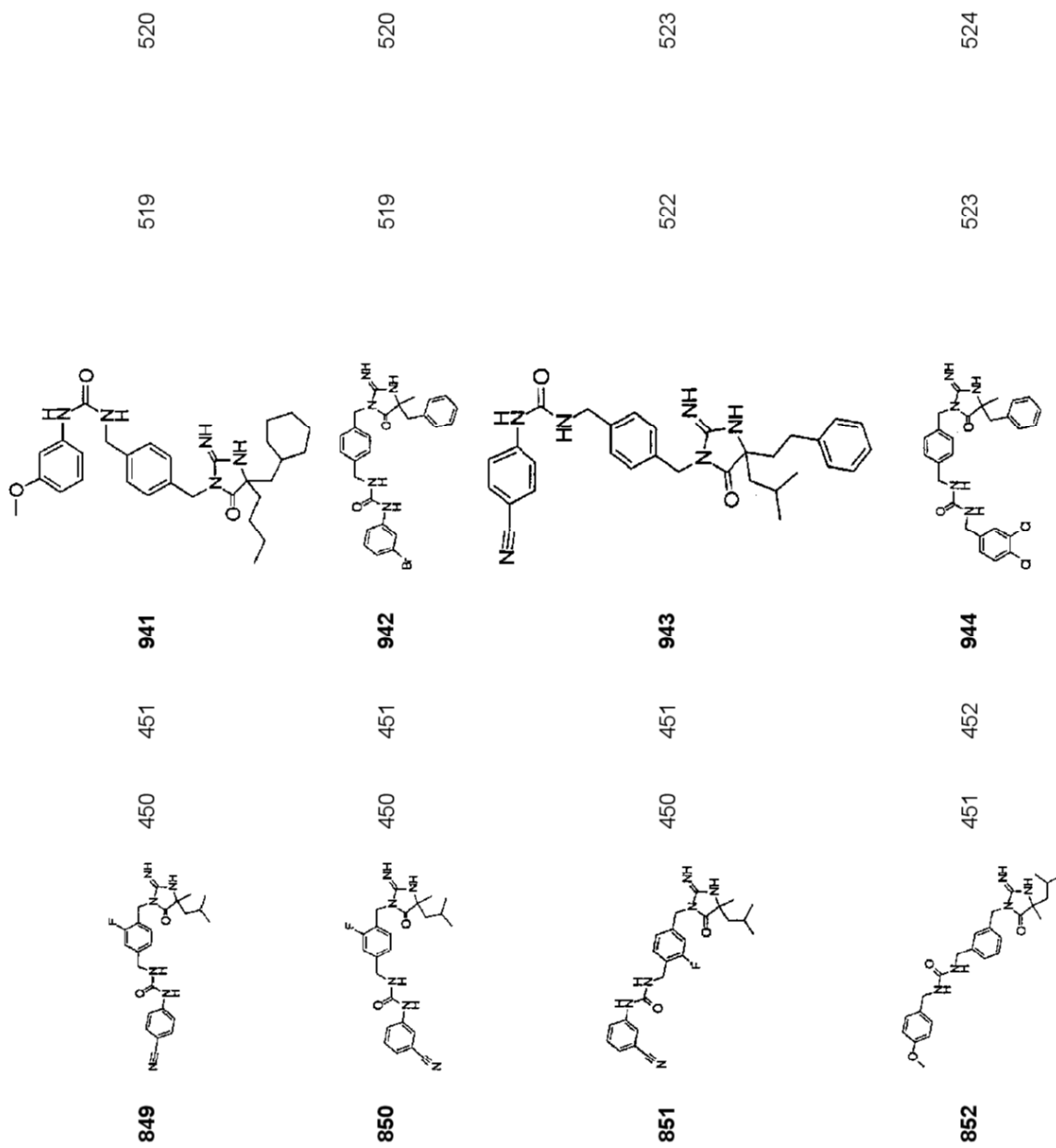
846



847



848

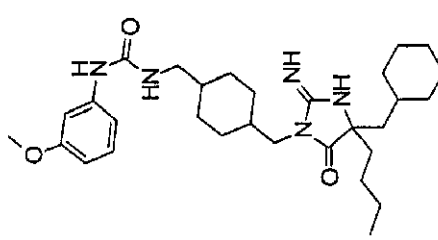
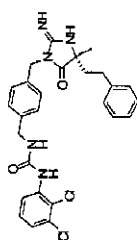


524

526

523

525



945

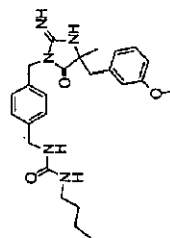
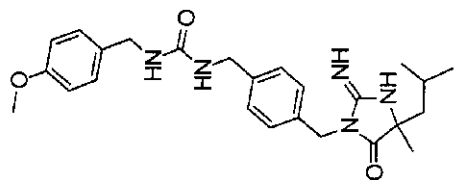
946

452

452

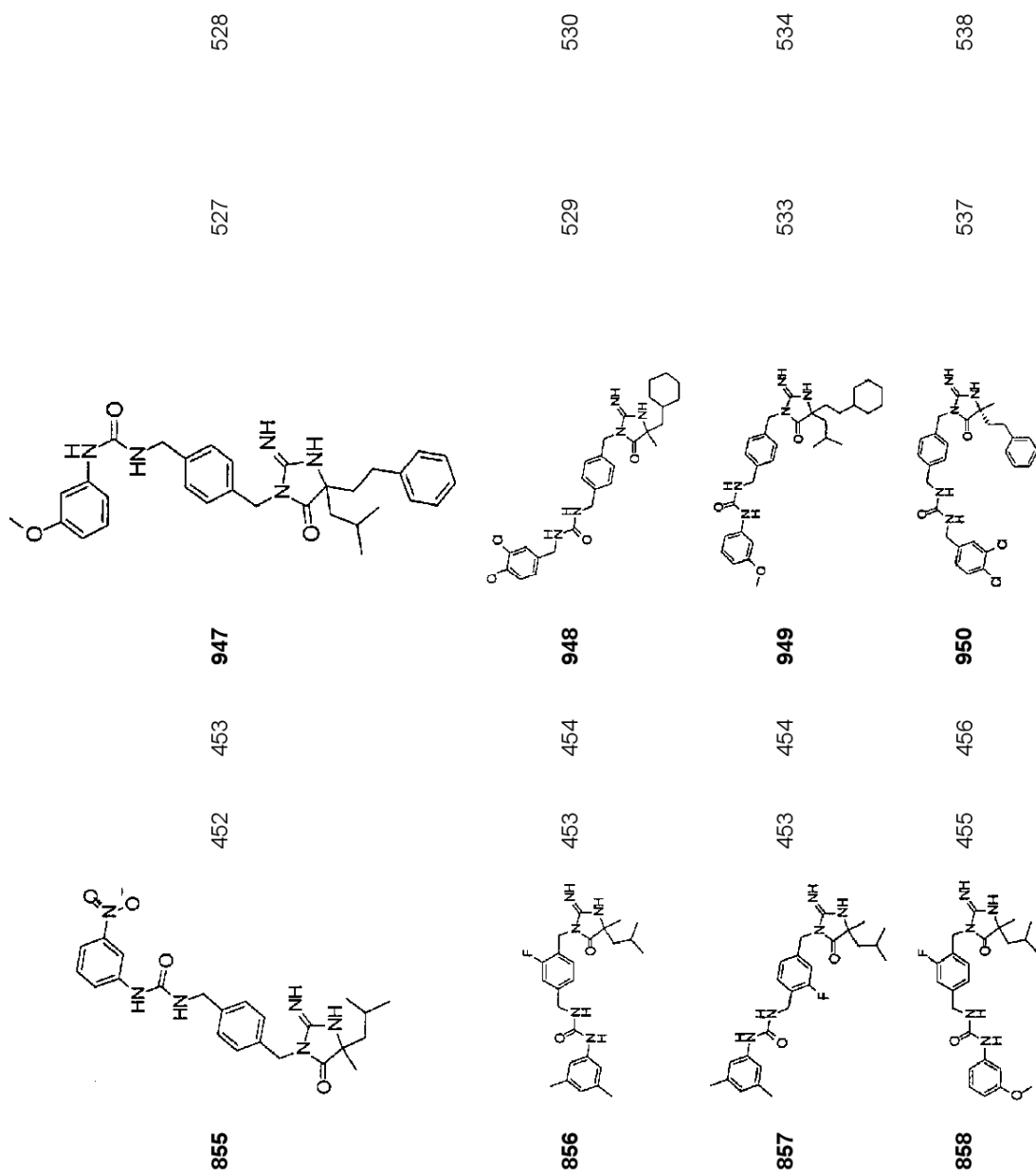
451

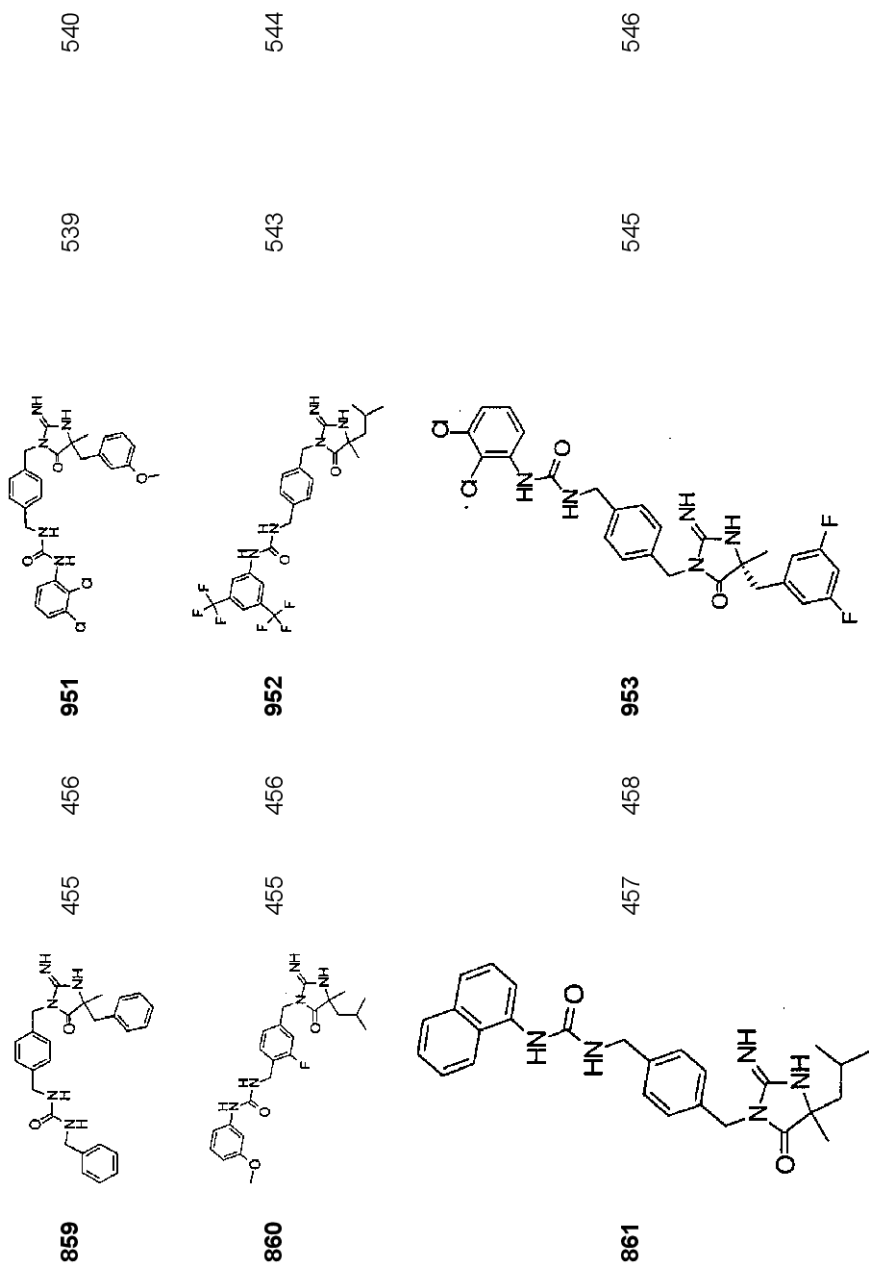
451



853

854



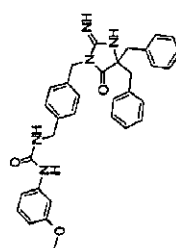
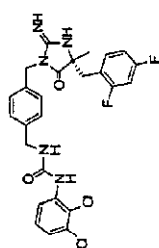


546

548

545

547



954

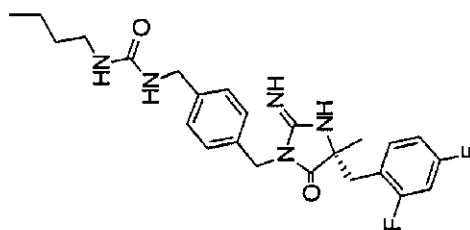
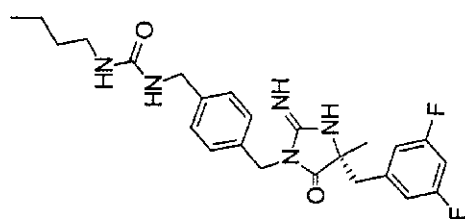
955

458

458

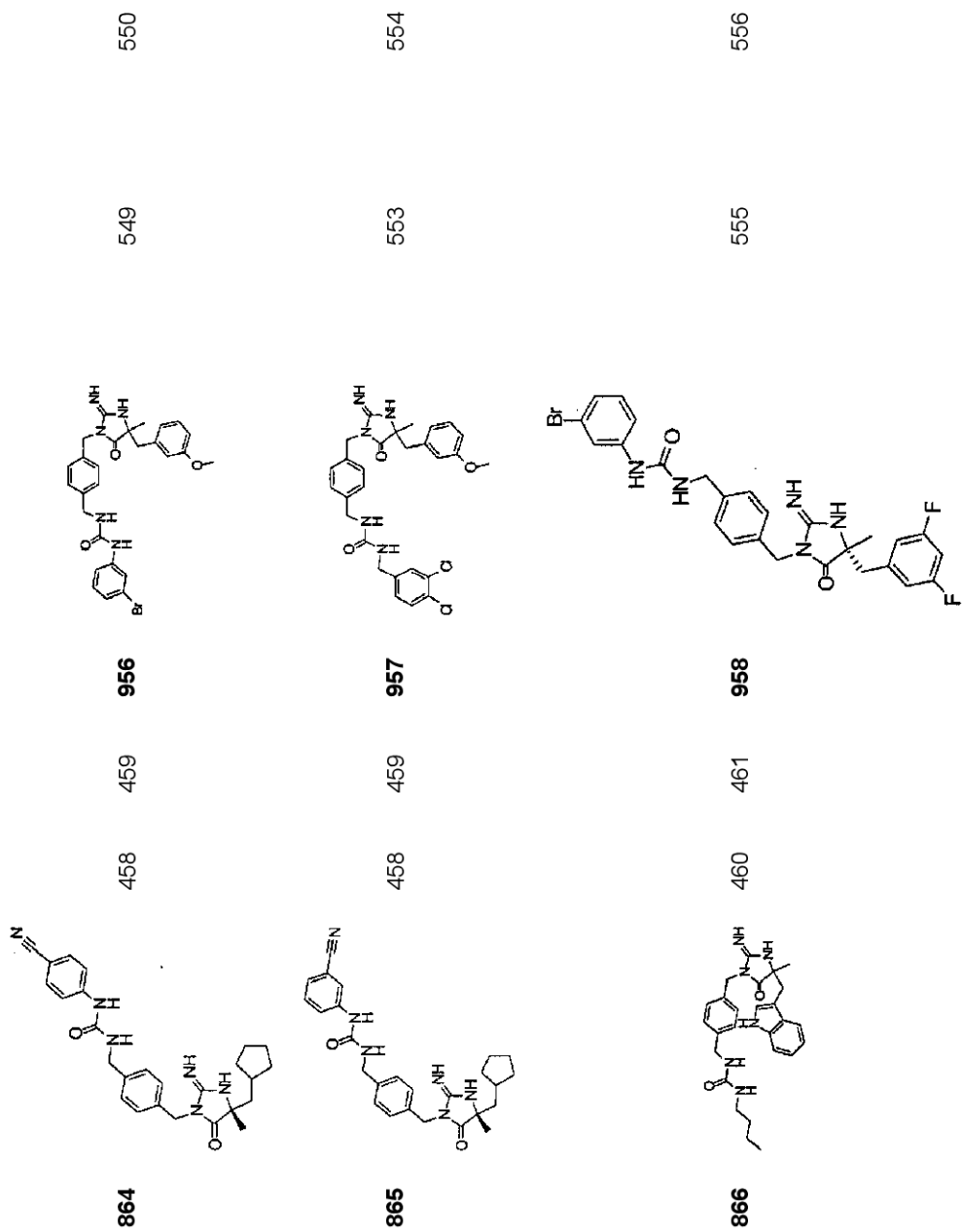
457

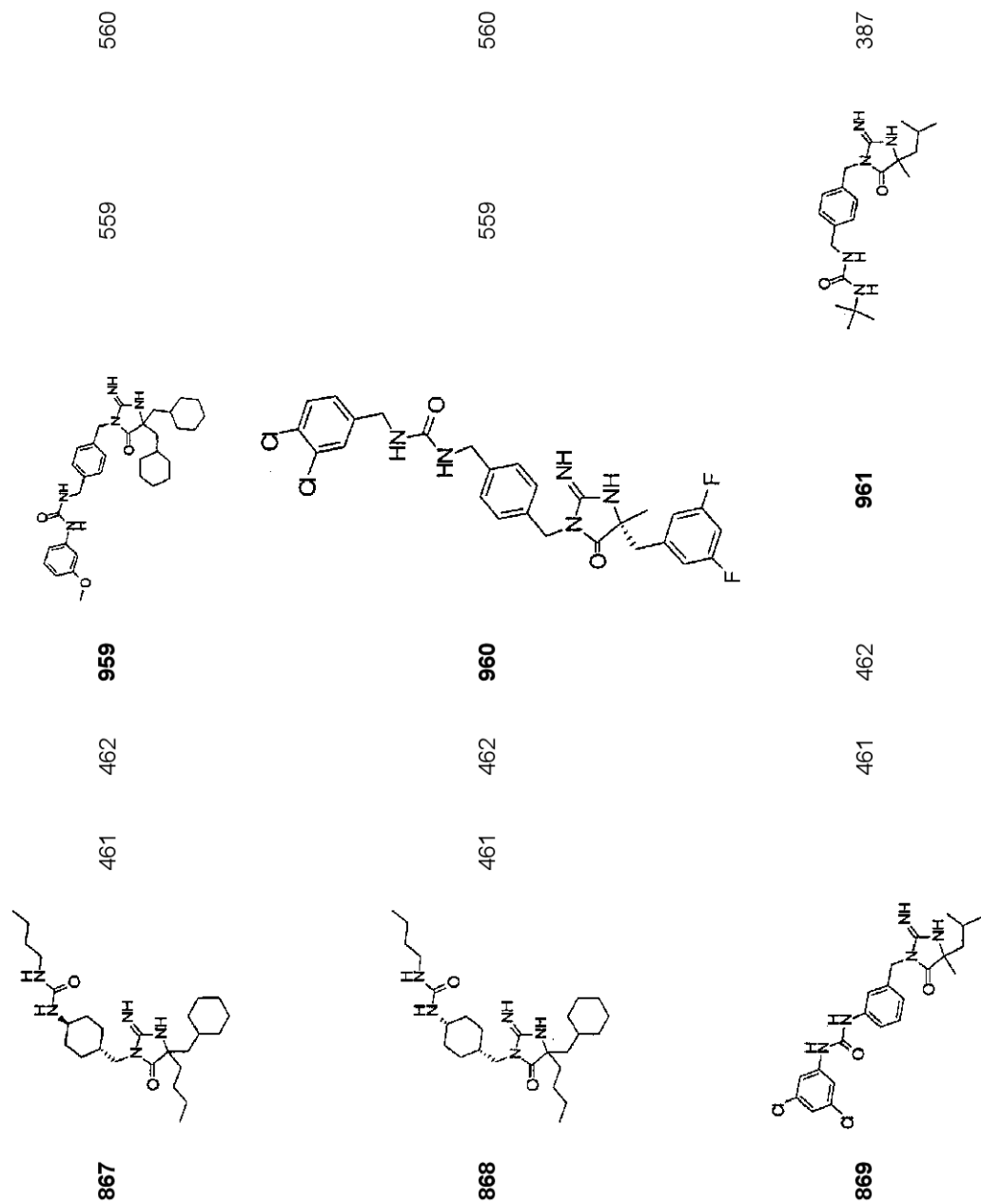
457

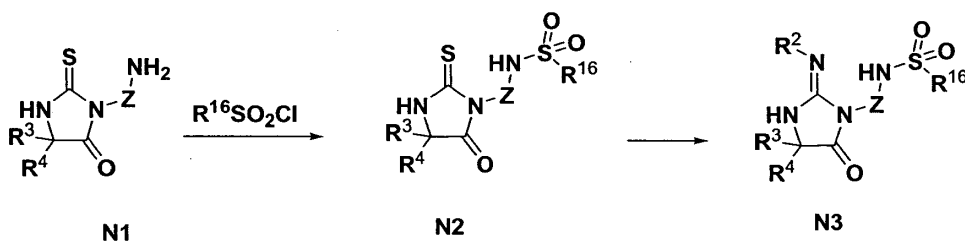


862

863





Método N

5 (En el esquema, $-\text{Z}-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ - es equivalente a R^1 sustituido por R^{21} , o R^1 sustituido por 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 alquileo-arileno, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos)

Método N, Etapa 1:

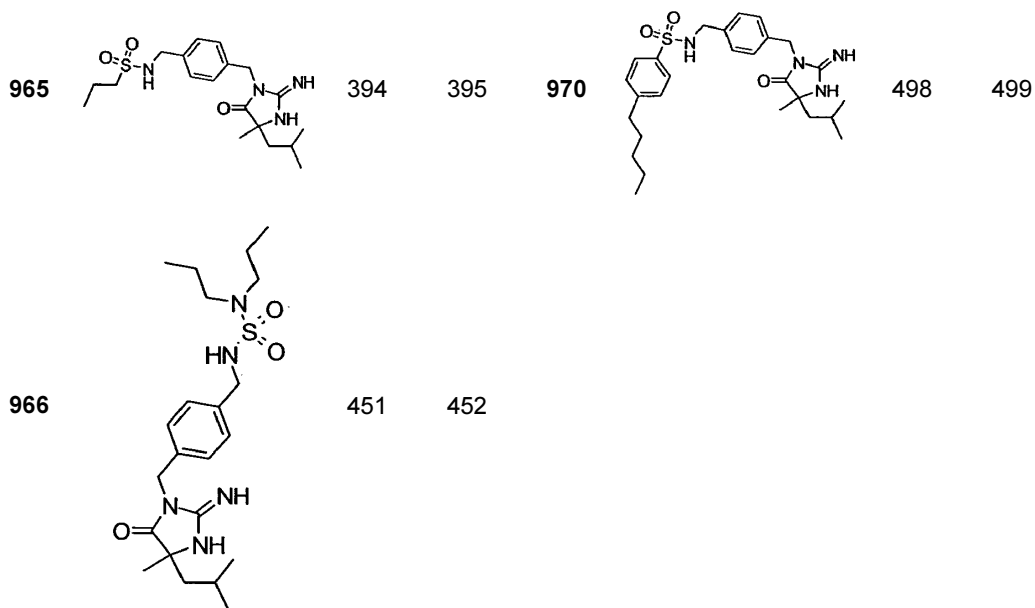
El compuesto **N2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z} = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) se preparó a partir de **N1** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4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

Método N, Etapa 2:

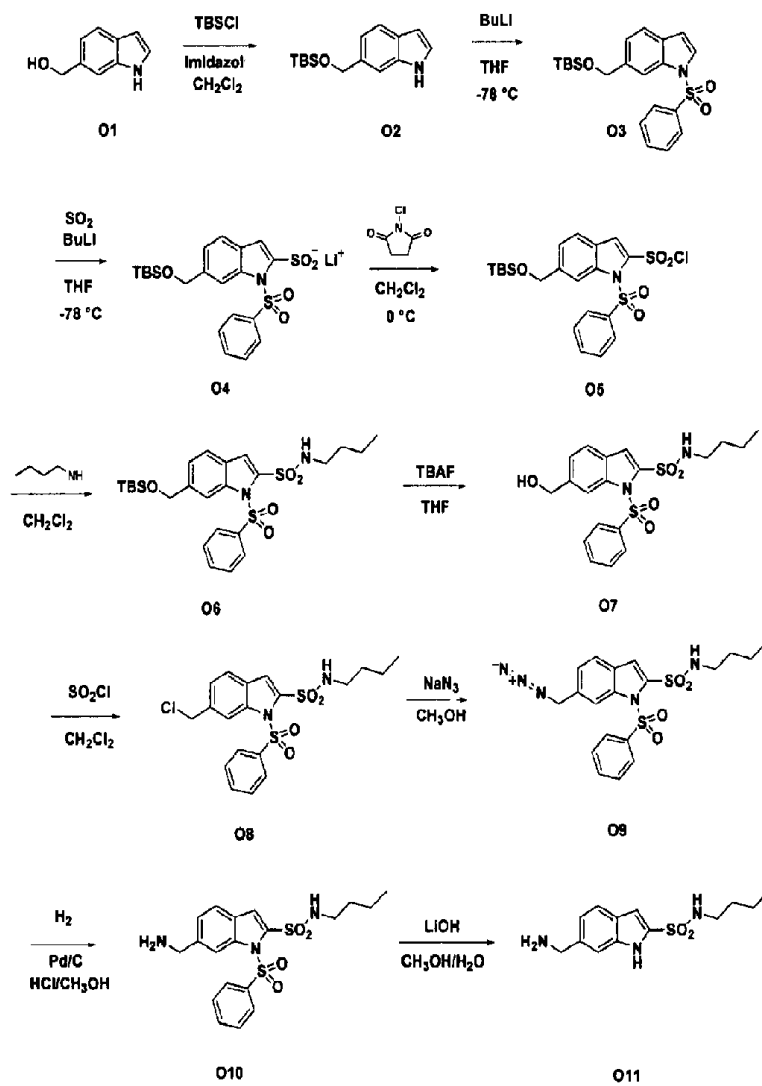
El compuesto **N3** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z} = \text{para}-(\text{CH}_2)\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $\text{R}^{16} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) se preparó a partir de **N2** ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4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

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
962		380	381	967		484	485
963		380	381	968		484	485
964		394	395	969		498	499



Método O



Método O, Etapa 1:

5 Una solución de indolo-6-metanol (400 mg, 2,72 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (816 mg, 5,41 mmol) e imidazol (740 mg, 10,9 mmol) en CH_2Cl_2 se agitó a ta durante una noche antes de evaporar el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano para dar el producto **02**.

Método O, Etapa 2:

10 A una solución de **02** (200 mg, 0,77 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió butil litio (1,2 equiv.). La solución se agitó a -78°C durante 5 min y después 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 una noche. La reacción se interrumpió 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 para proporcionar 360 mg de **03**.

Método O, Etapa 3:

15 Se añadió una solución de butil litio (1,2 equiv.) a una solución de **03** (340 mg, 0,829 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78°C y después se burbujó dióxido de azufre a través de la solución durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió hexano (100 ml). La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar **04** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método O, Etapa 4:

25 A una solución de **04** (0,829 mmol) en CH_2Cl_2 enfriado a 0°C se le añadió N-clorosuccinimida (220 mg, 1,66 mmol). Después de 2 h de agitación, la solución se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar **05**.

Método O, Etapa 5:

30 A una solución de **05** en piridina anhidra (3 ml) se añadió butil amina (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 capa orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N (3 x). 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 para producir **06**.

Método O, Etapa 6:

35 A una solución de **06** (70 mg) en THF se le añadió TBAF. La reacción se agitó a ta antes de someter la mezcla de reacción a cromatografía usando acetato de etilo/hexano para proporcionar 50 mg de **07** (95 %).

Método O, Etapa 7:

40 A una solución de **07** (50 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1 ml), la reacción se agitó durante 5 min y después se evaporó para proporcionar **08**.

Método O, Etapa 8:

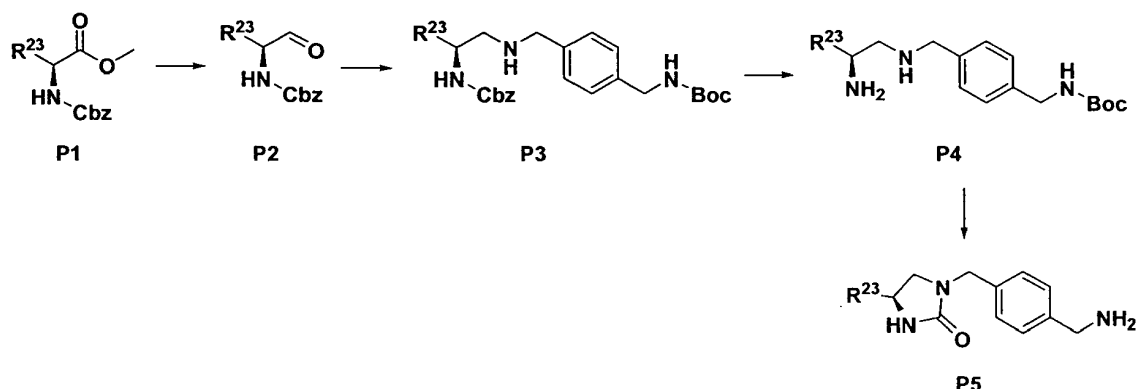
45 A una solución de **08** en CH_3OH (5 ml) se le añadió azida sódica (50 mg). La solución se agitó a ta durante una noche y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano para proporcionar **09** después de la purificación.

Método O, Etapa 9:

50 A una suspensión de **09** (70 mg) en CH_3OH se le añadió 1 equiv. de HCl (ac.) y paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se hidrógeno a 1 atm durante 20 min para producir 90 mg de producto en bruto **010**.

Método O, Etapa 10:

55 Una solución de hidróxido de litio (30 mg) en H_2O se añadió a una solución de **010** (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 una solución se agitó durante 2 horas más. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano para proporcionar **011**.

Método P**5 Método P, Etapa 1:**

A 300 ml de solución en THF de 100 g de P1 ($R^{23} = n\text{-Pr}$) se le añadió a una suspensión de 38 g de LAH en 2 l de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h antes de añadir 30 ml de H₂O, 90 ml de NaOH al 15 % a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante una hora antes de añadir Na₂SO₄ (anh.), la mezcla se filtró, y la solución se evaporó para dar un producto que se secó al vacío durante una noche. Este producto se disolvió en 600 ml de DCM y la solución se añadió a 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. La reacción se dejó alcanzar -10 °C. La reacción se interrumpió con 1 l de H₂O a -10 °C y la mezcla se extrajo con DCM. Después de la eliminación del disolvente, se obtuvo **P2** ($R^{23} = \text{Pr}$, 106 g). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Método P, Etapa 2:

A una solución de 1,5 l en DCM de **P2** ($R^{23} = \text{Pr}$, 106 g) se le añadieron p-Boc-aminometilbencilamina (1,1 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (1,1 equiv.) y la reacción se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se interrumpió con H₂O y el contenido se extrajo con DCM. Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 3 % en DCM para dar 42,5 g de **P3** ($R^{23} = \text{Pr}$).

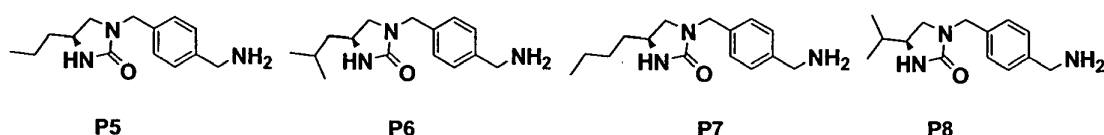
25 Método P, Etapa 3:

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

30 Método P, Etapa 4:

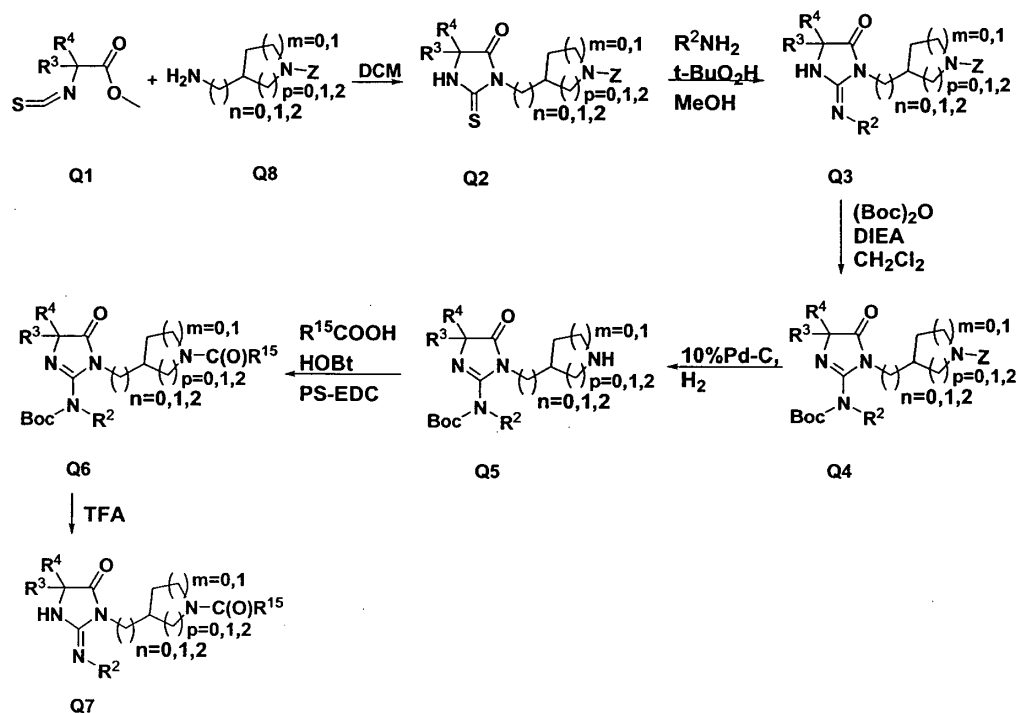
A una solución de 10 ml en DCM de **P4** a 0 °C ($R^{23} = \text{Pr}$) se le añadieron trifosgeno (1,2 equiv.) y trietilamina (2,4 equiv.) y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h antes de extraer la reacción con DCM/H₂O. Después de la retirada del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice eluida con EtOAc/Hexano para dar un sólido de color blanco que se trató con HCl 2 N en dioxano durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo el compuesto **P5** ($R^{23} = \text{Pr}$) en forma de un sólido de color blanco (80 mg).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:



40

Método Q



5 Método Q, Etapa 1

A temperatura ambiente, **Q1** ($\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) (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 al vacío para dar un aceite de color ámbar que se purificó sobre una columna de gel de sílice (200 ml) y se eluyó con acetato de etilo/hexano para dar **Q2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$), un aceite incoloro (1,59 g).

Método Q, Etapa 2

El compuesto **Q3** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) se preparó a partir de **Q2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) usando un método similar al método A, etapa 3.

Método Q, Etapa 3

El compuesto **Q3** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) (1,37 g) en diclorometano anhidro (25 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-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 diluirse con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. La solución de diclorometano seca se concentró al vacío para dar 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 para dar el compuesto **Q4** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{i-Bu}$) en forma de una espuma de color blanco (0,74 g).

Método Q, Etapa 4

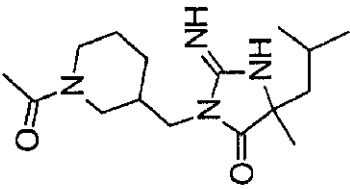
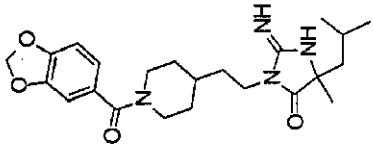
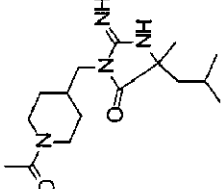
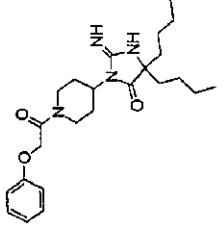
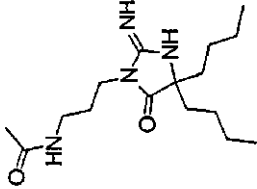
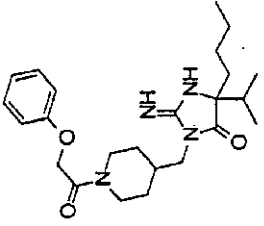
El compuesto **Q4** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) (0,540 g) en EtOH absoluto (20 ml) se hidrogenó con Pd al 10 %/C (0,400 g) a 1 atm durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar **Q5** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) en forma de un aceite incoloro (0,35 g).

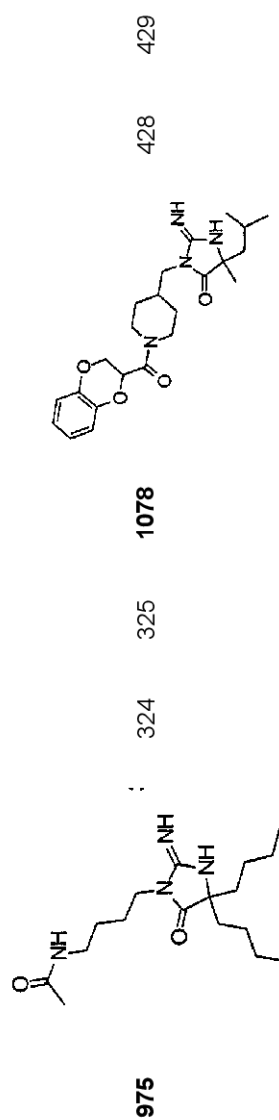
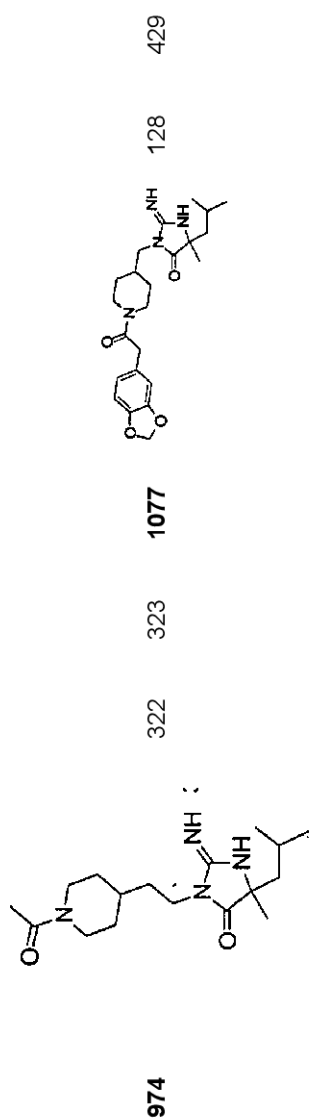
Método Q, Etapa 5

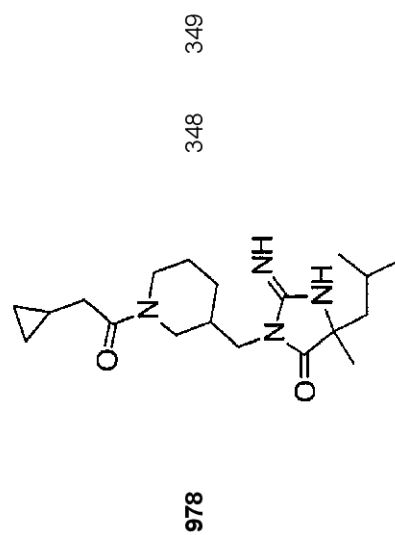
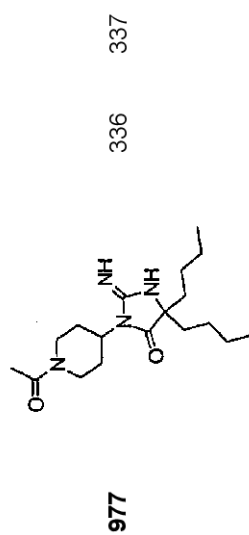
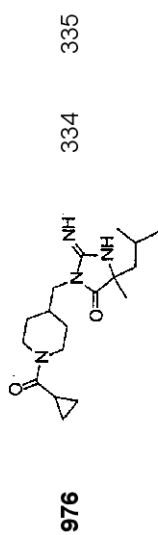
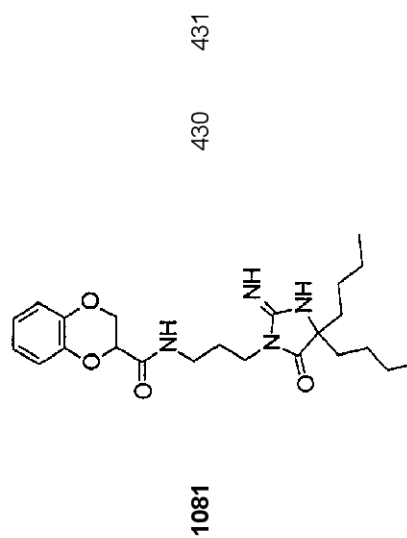
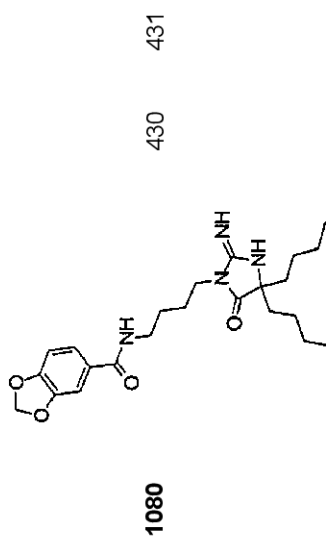
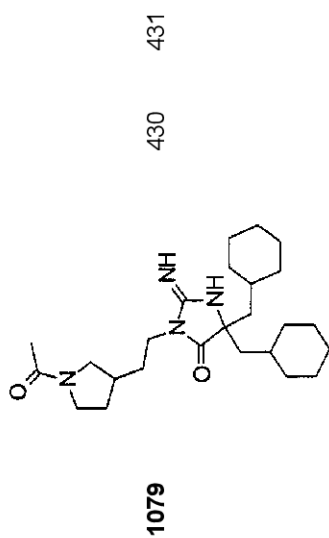
El compuesto **Q5** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) (0,012 g) y HOBt (0,005 g) disueltos en acetonitrilo (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml) se trató con resina de EDC (0,080 g, 3 equiv., 1,53 mmol/g) en un pocillo de placa de microtitulación seguido de la adición de una solución 1 M en dicloroetano de $\text{R}^{15}\text{-COOH}$ (40 μl , 1,25 equiv.). 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 equiv., 4,23 mmol/g) y resina de isocianato (0,067 g, 3 equiv., 1,53 mmol/g) durante 18 h antes de filtrar la solución y el disolvente se retiró al vacío para dar **Q6** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$, $\text{R}^{15} = \text{Me}$).

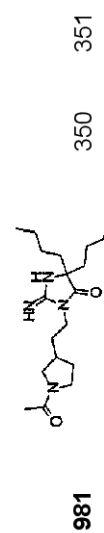
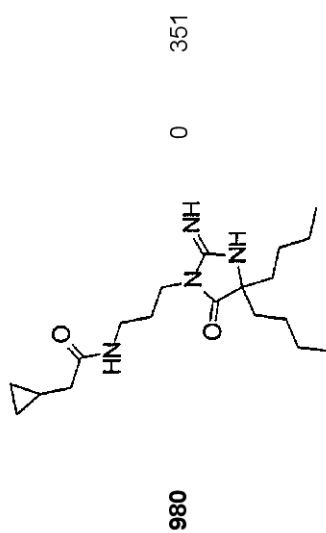
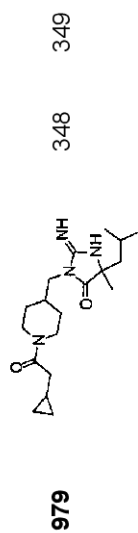
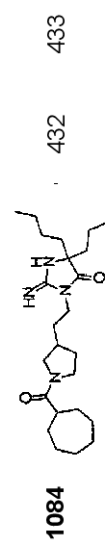
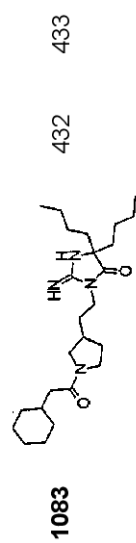
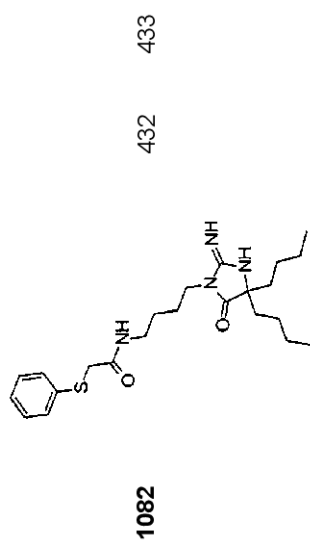
Método Q, Etapa 6.

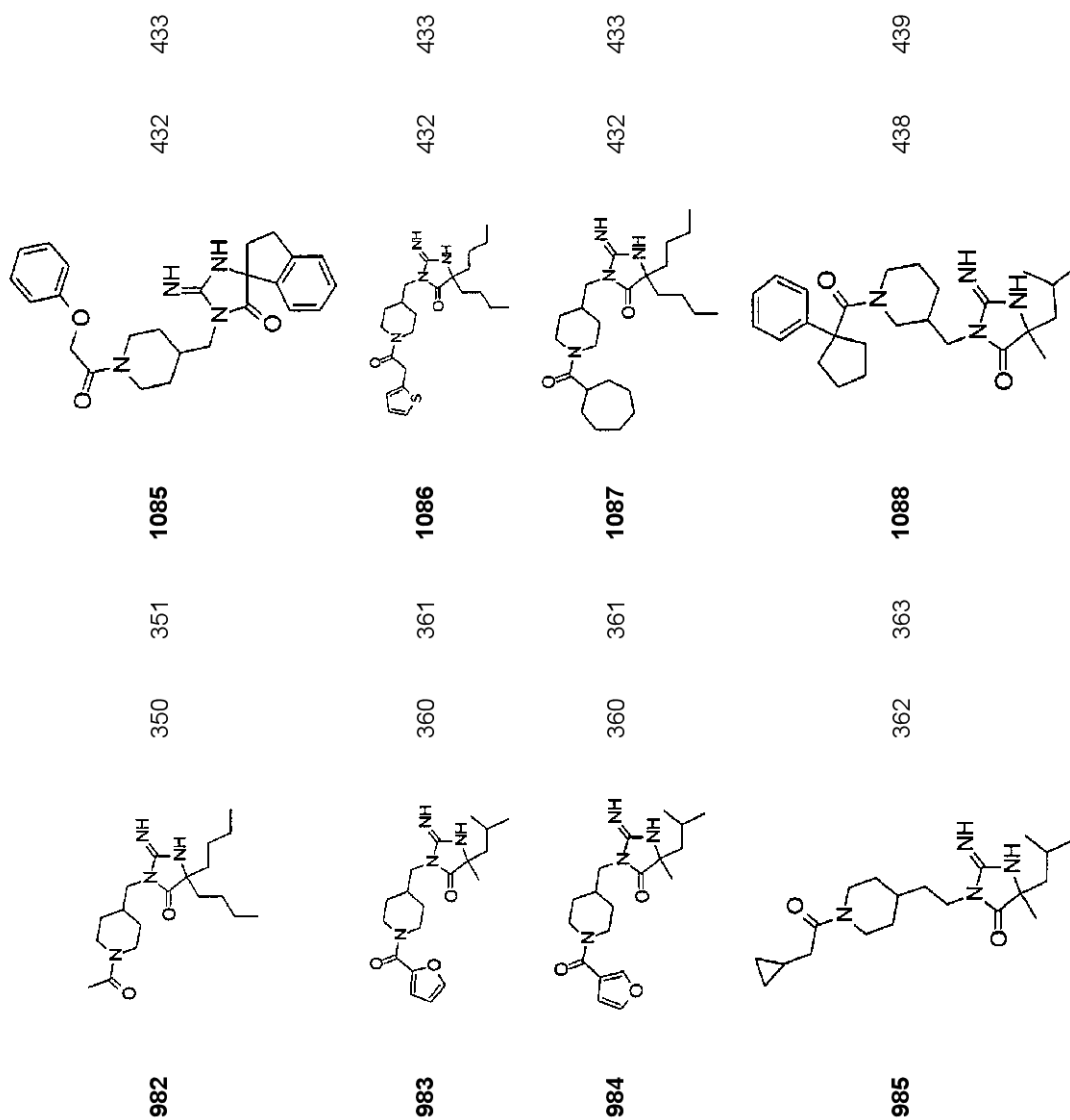
- 5 Una solución de diclorometano (1,0 ml) de **Q6** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$, $R^{16} = Me$) se mezcló con ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 h antes de concentrarse. Se añadió éter dietílico (0,5 ml) y después se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó en una unidad LCMS Prep para dar **Q7** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$, $R^{15} = Me$). RMN ($CDCl_3$): δ 8,38, a, 2H; δ 4,56, m, 1H; δ 3,79, m, 1H; δ 3,57, m, 2H; δ 2,99, m, 1 H; δ 2,48, m, 1 H; δ 2,04, s, 3H; δ 1,95, m, 1 H; 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-LCMS (m/e) 309,17.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

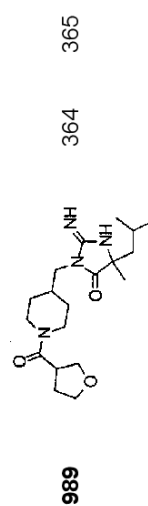
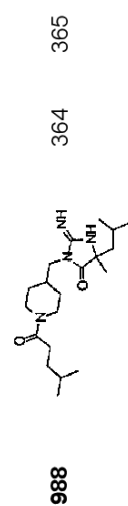
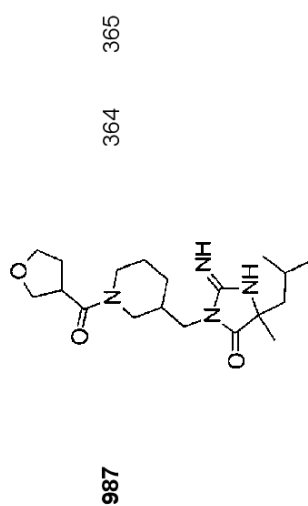
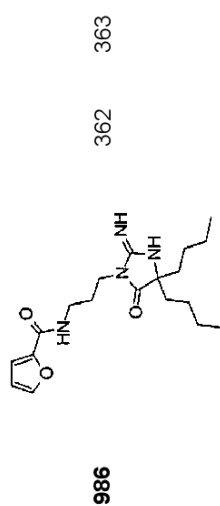
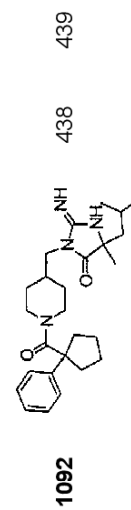
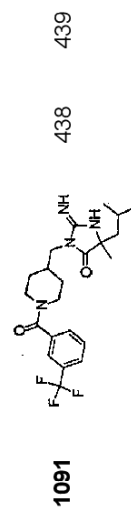
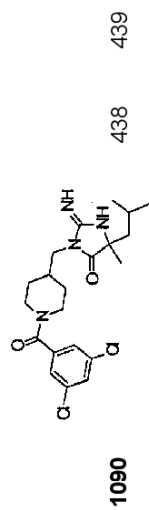
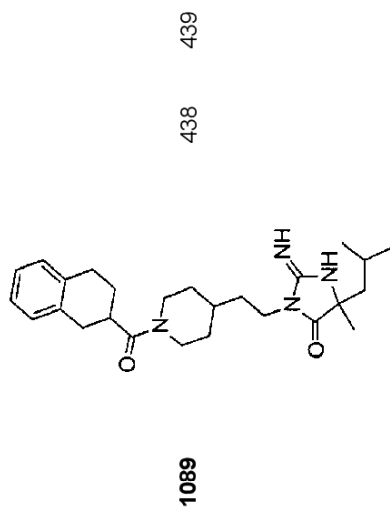
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
971		308	309	1074		428	429
972		308	309	1075		428	429
973		310	311	1076		428	429

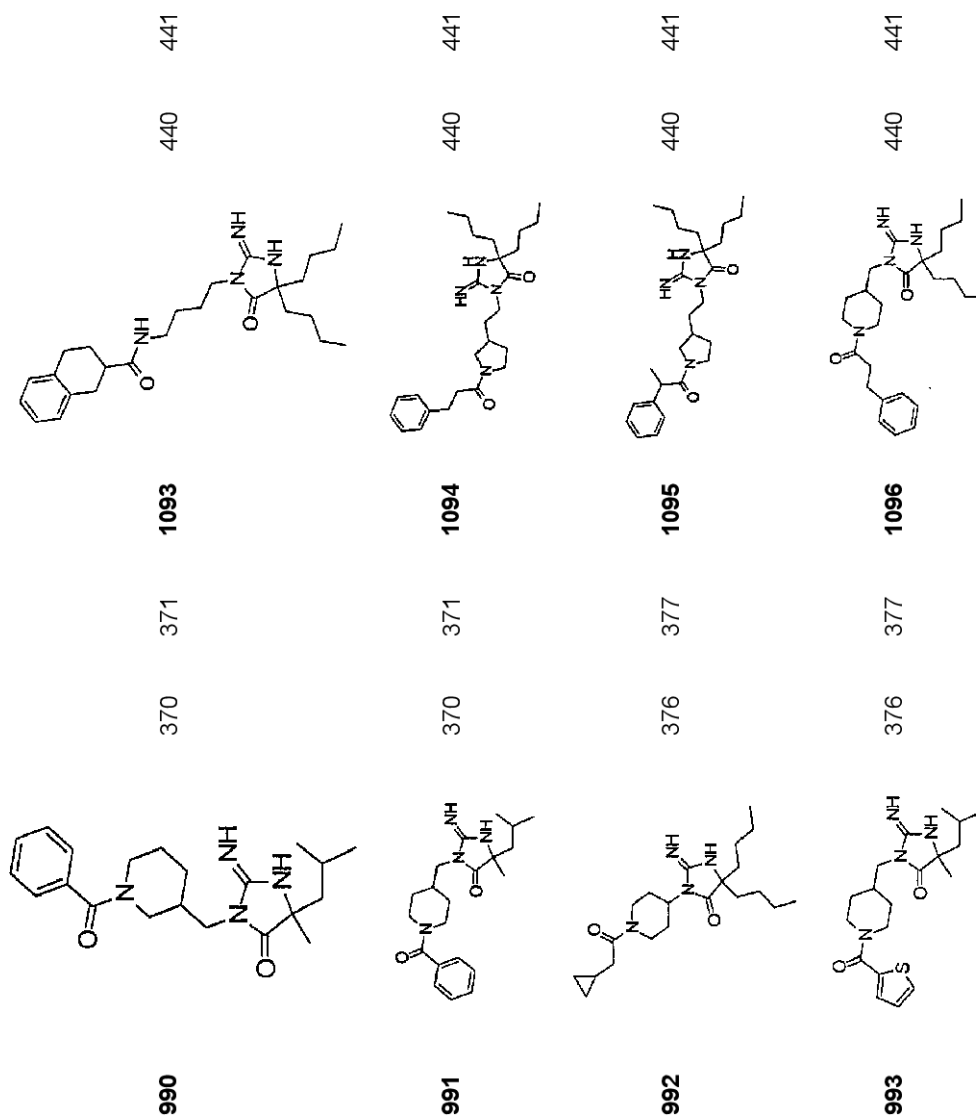


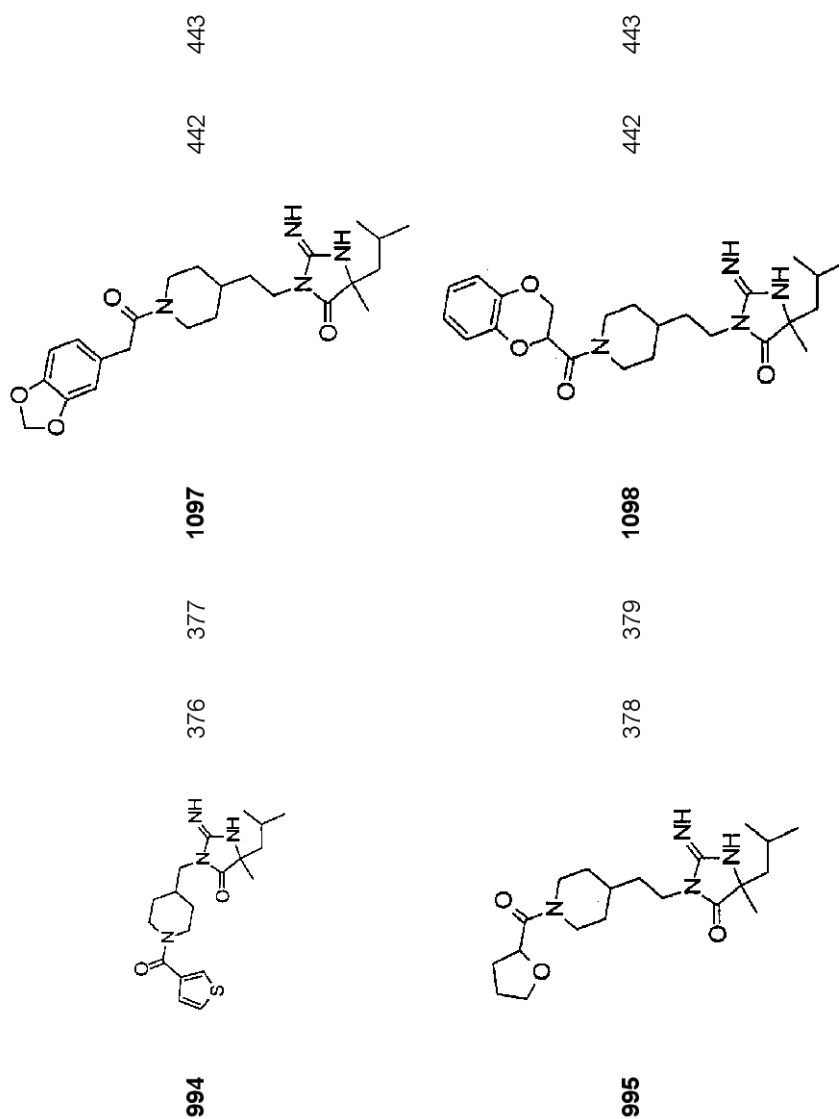


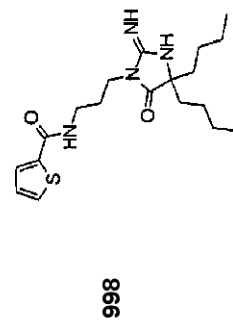
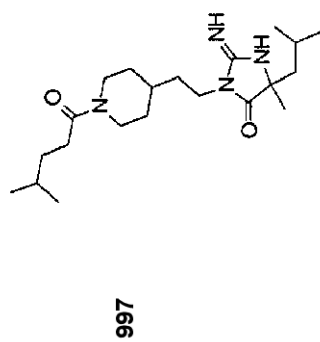
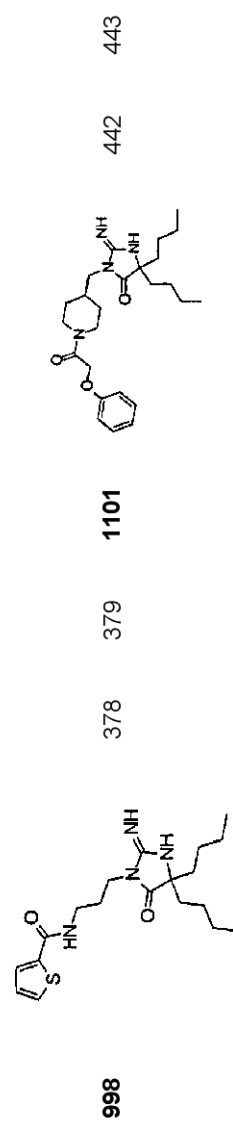
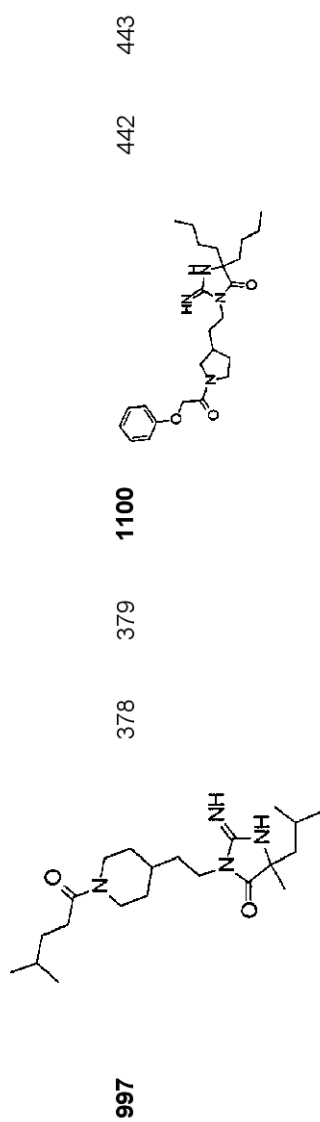
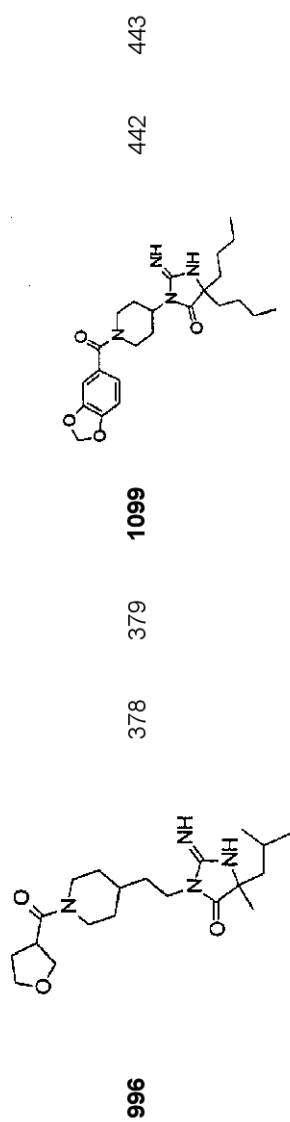


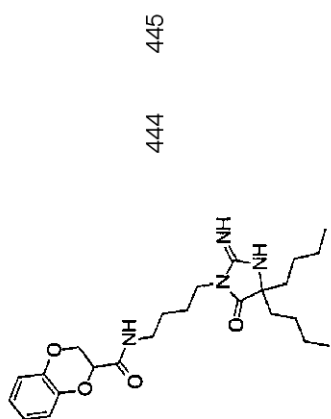








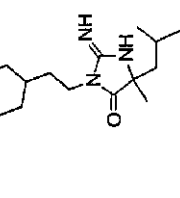




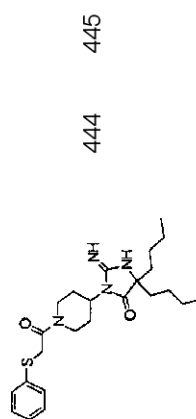
1102

379

380



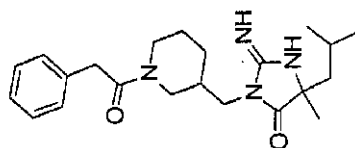
999



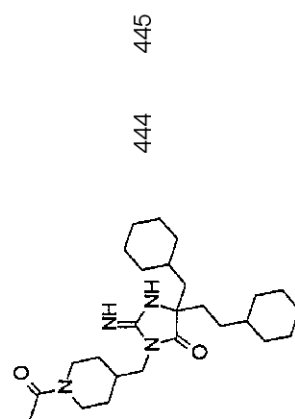
1103

384

385



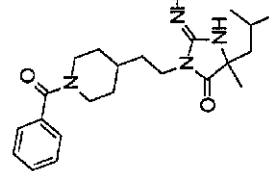
1000



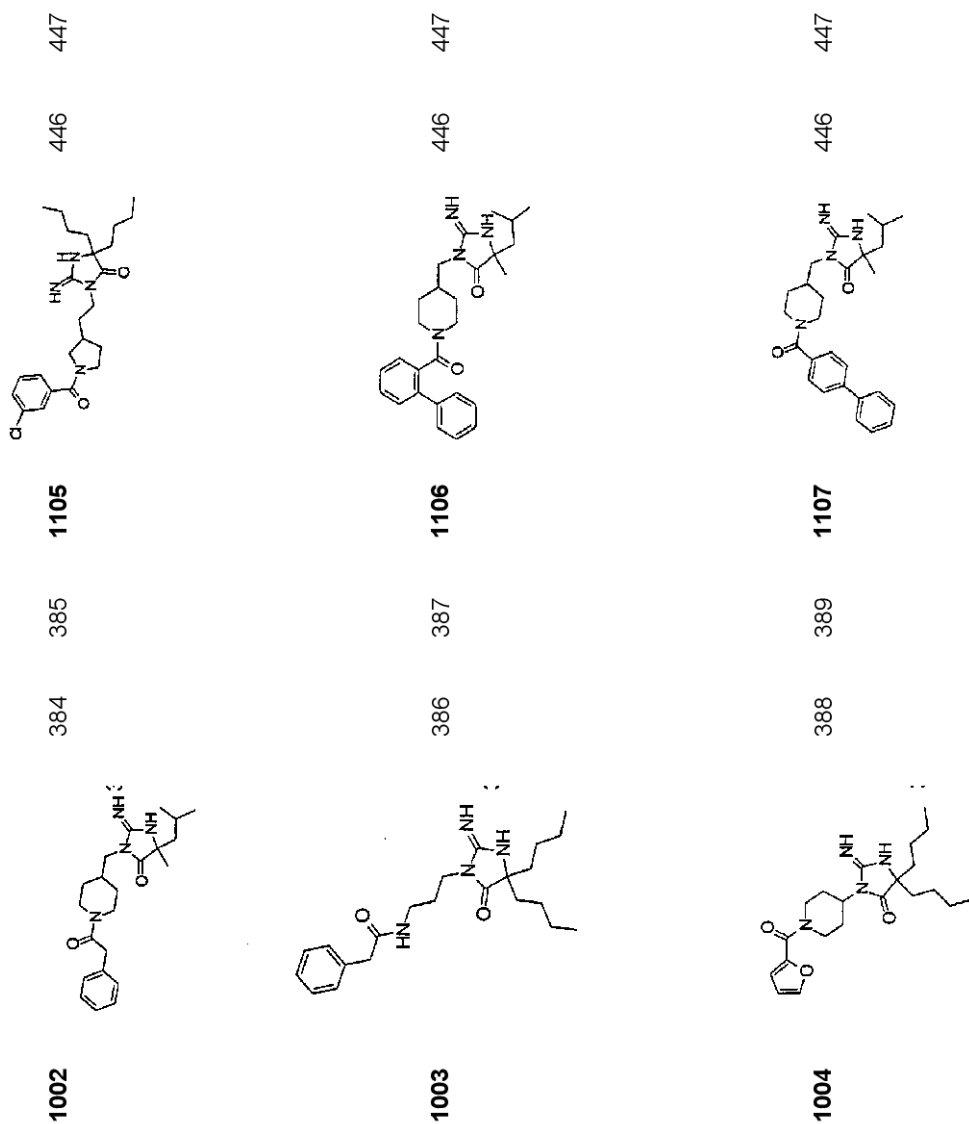
1104

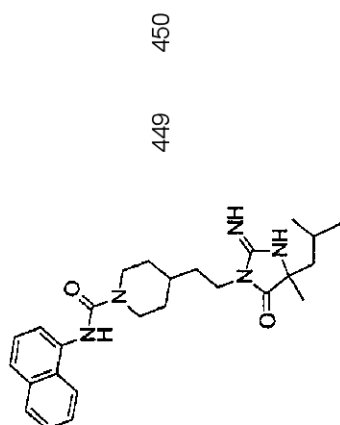
384

385



1001

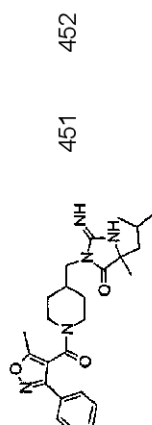




450

449

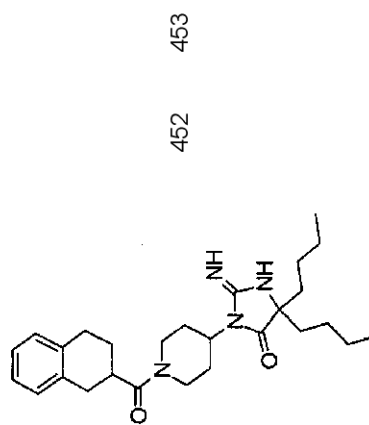
1108



452

451

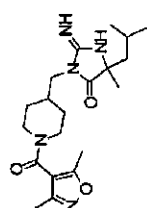
1109



453

452

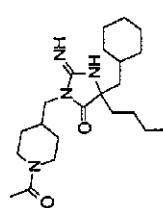
1110



390

389

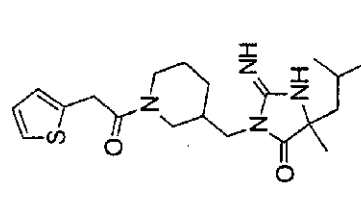
1005



391

390

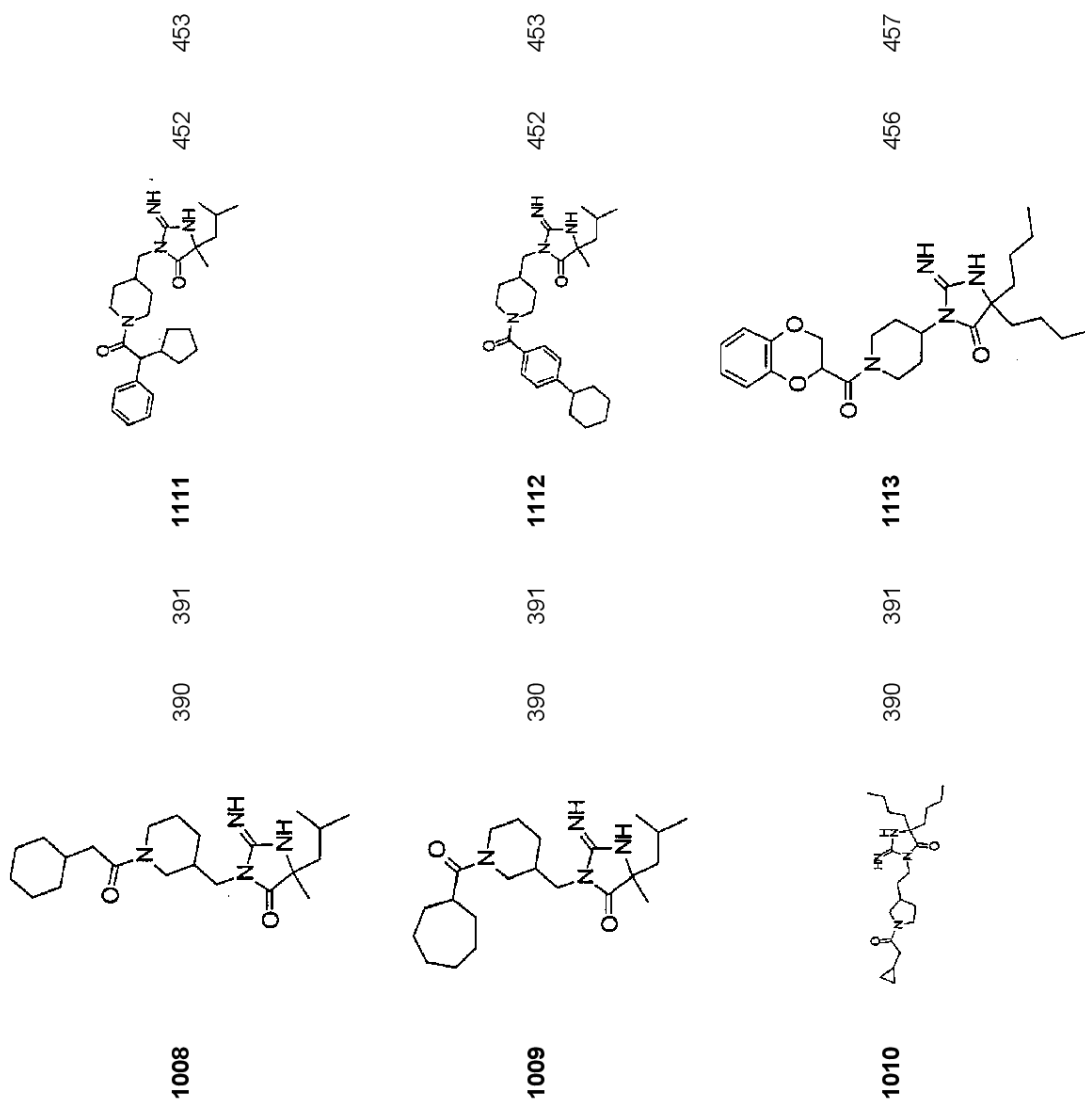
1006

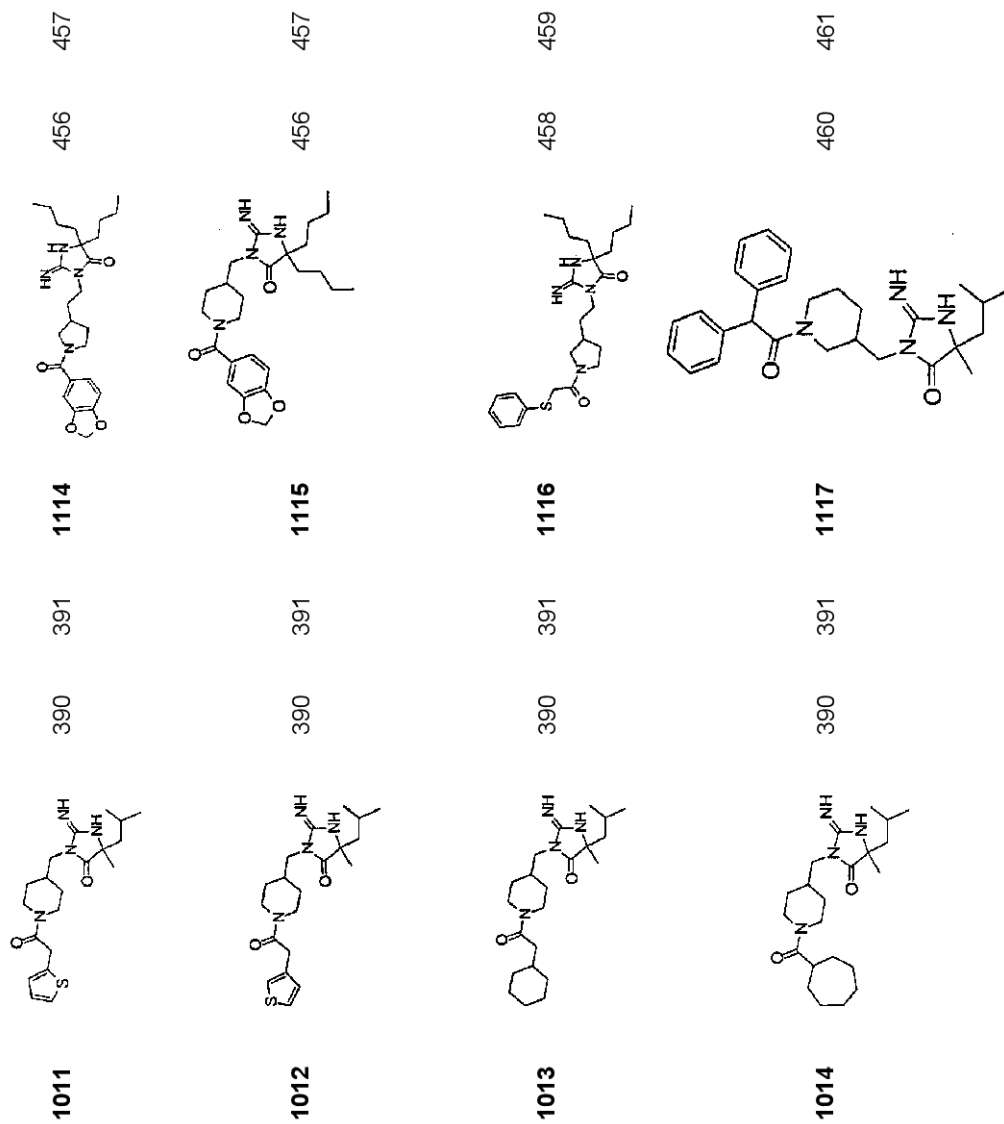


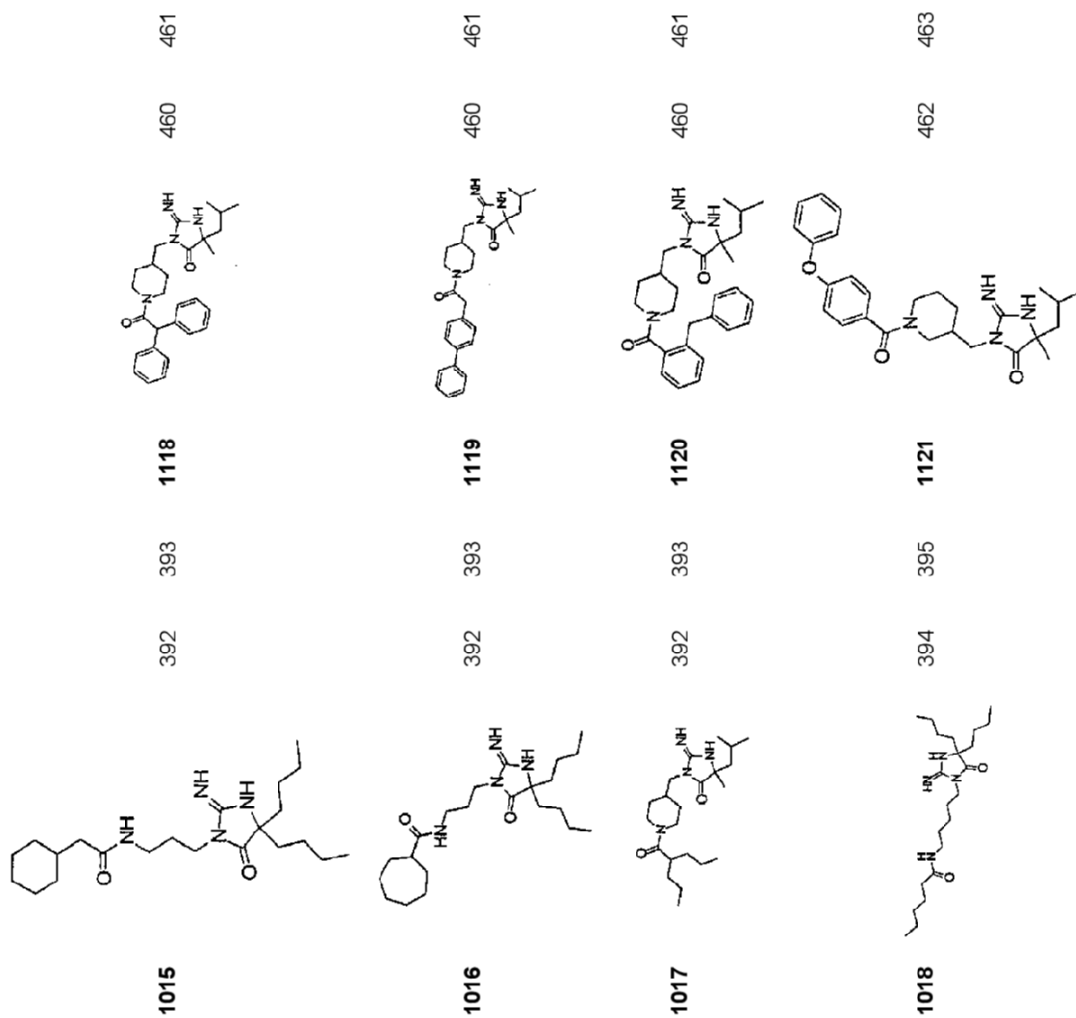
391

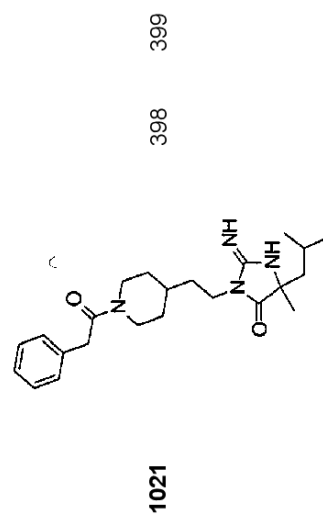
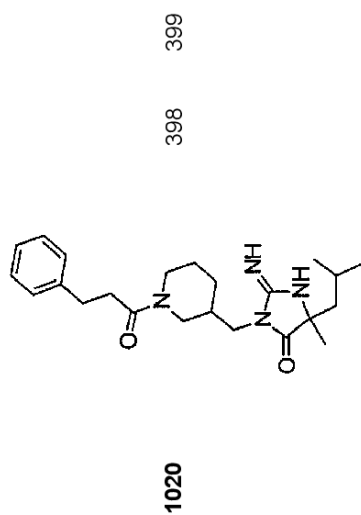
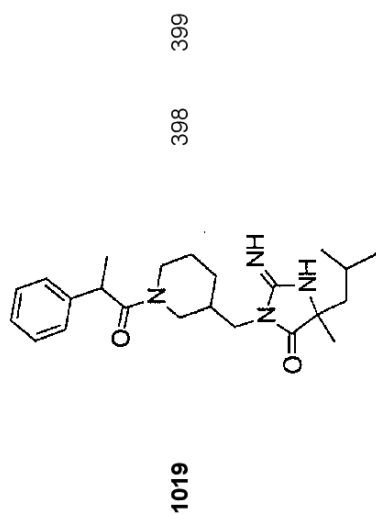
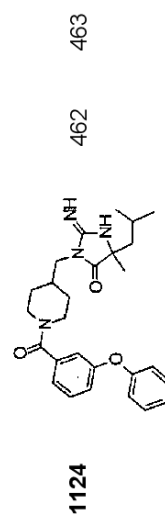
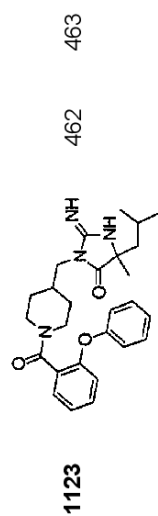
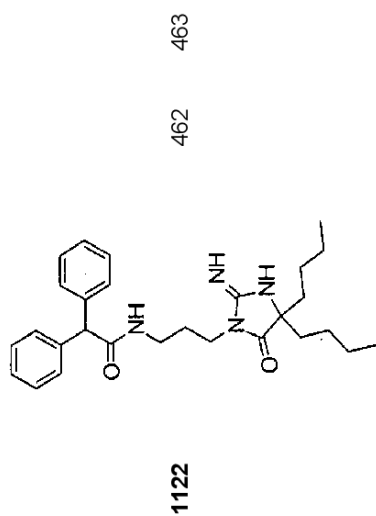
390

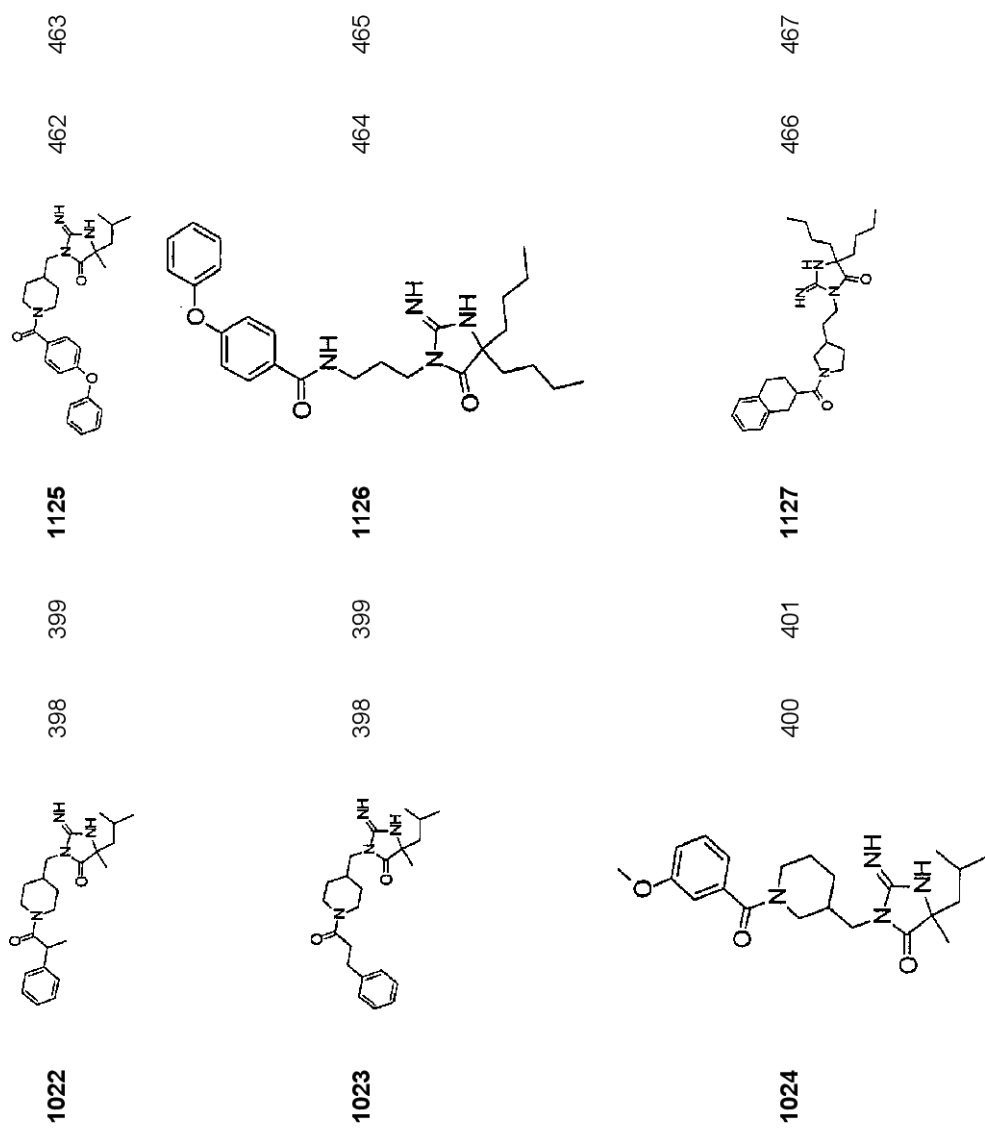
1007





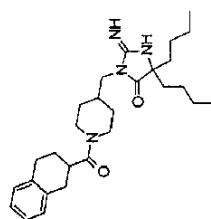






467

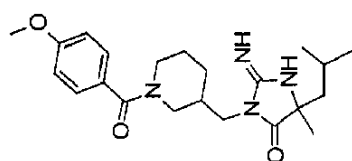
466



1128

401

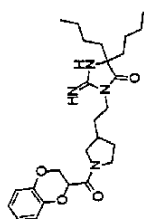
400



1025

471

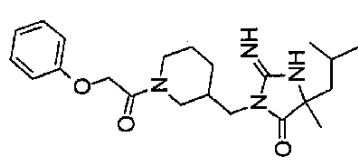
470



1129

401

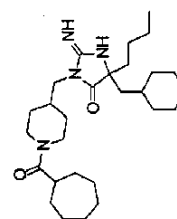
400



1026

473

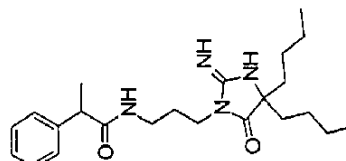
472



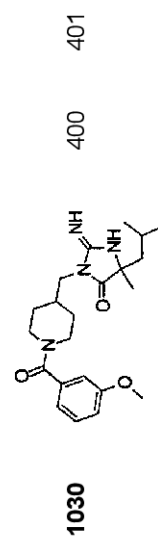
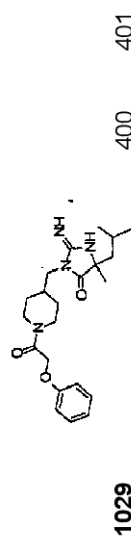
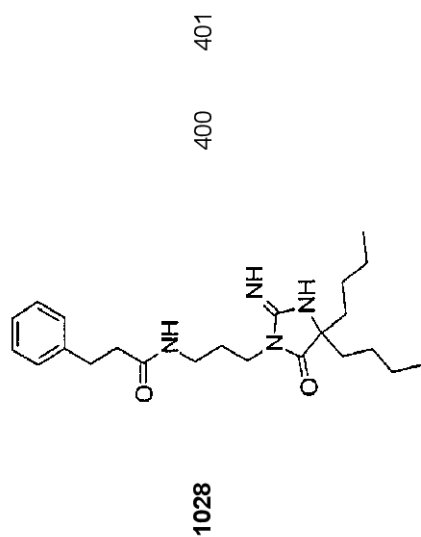
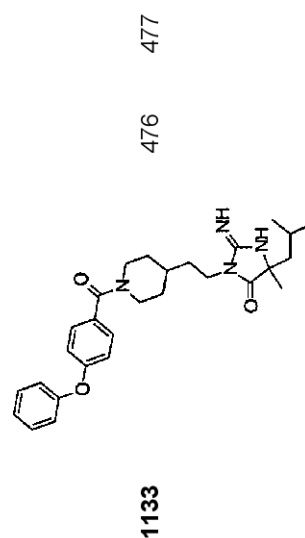
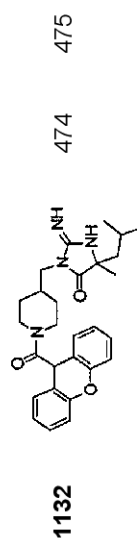
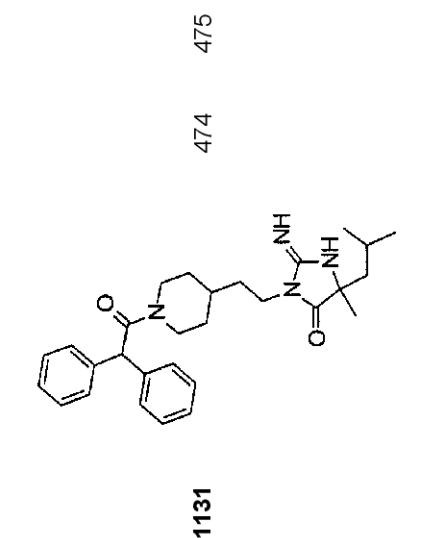
1130

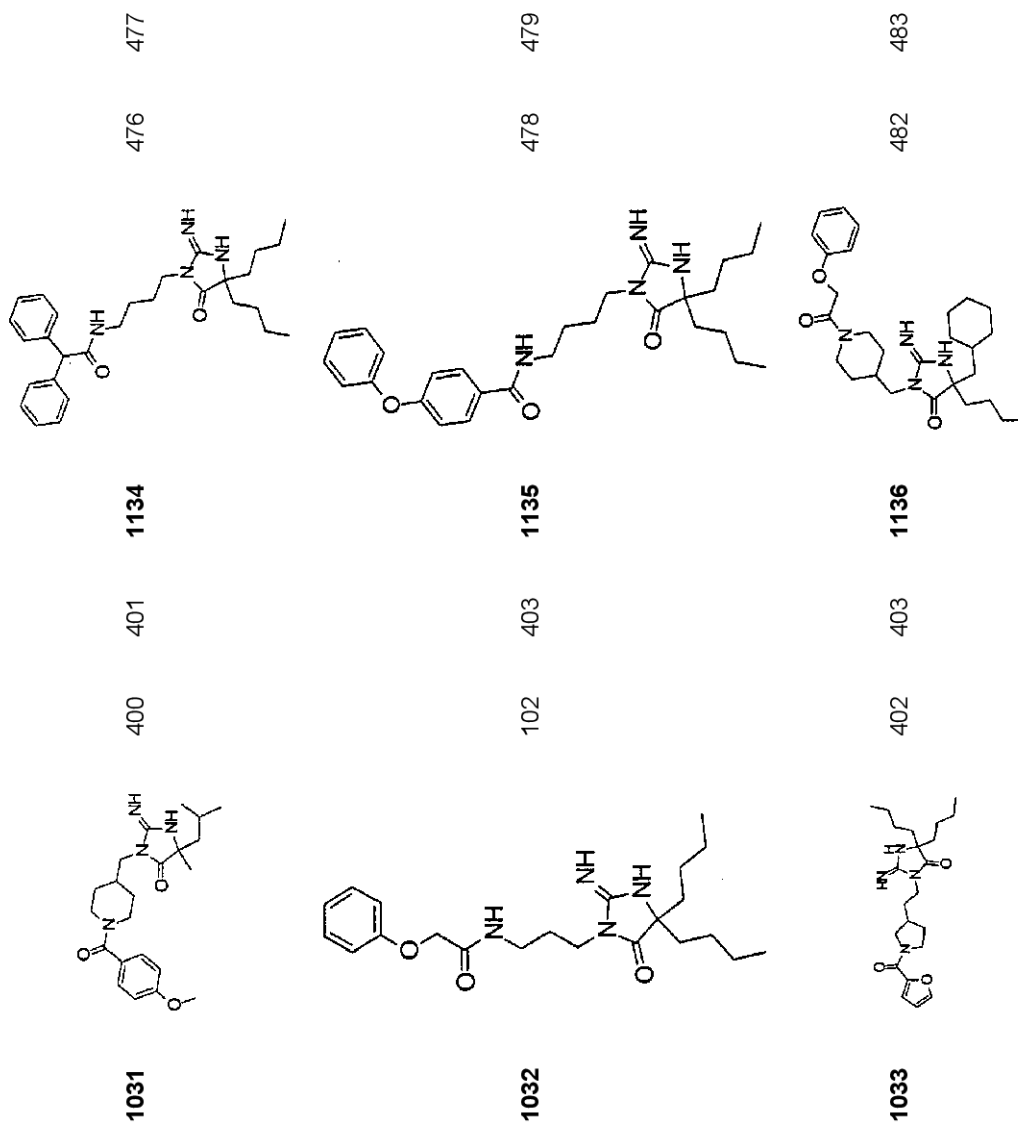
401

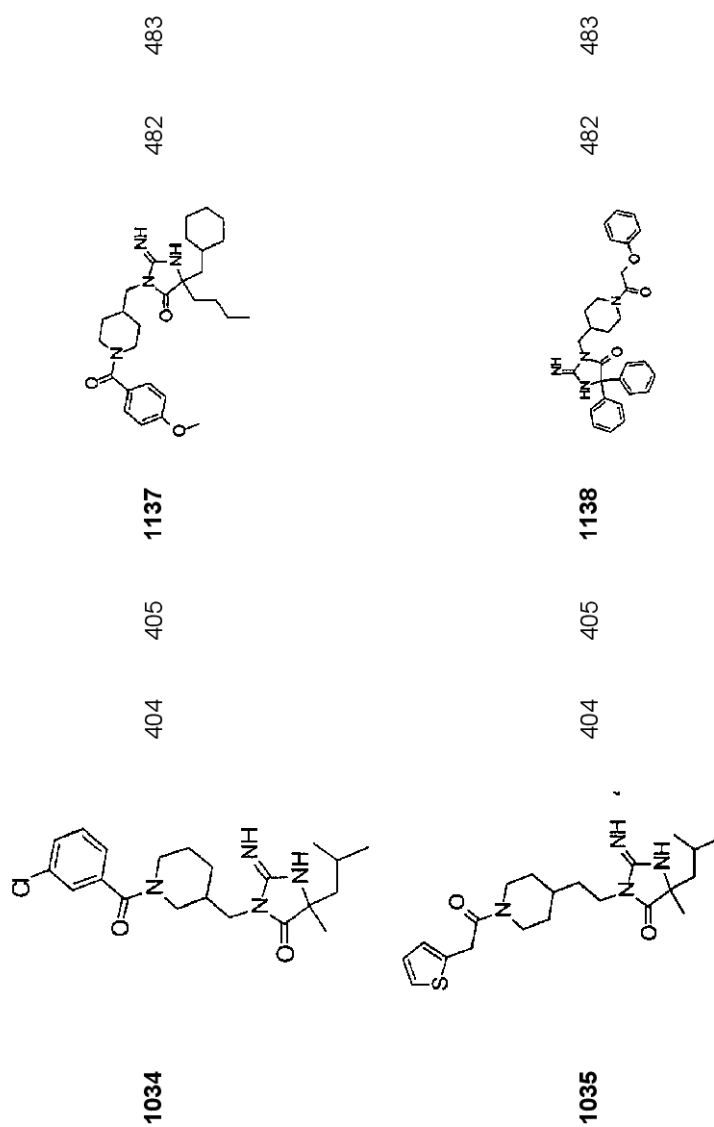
400

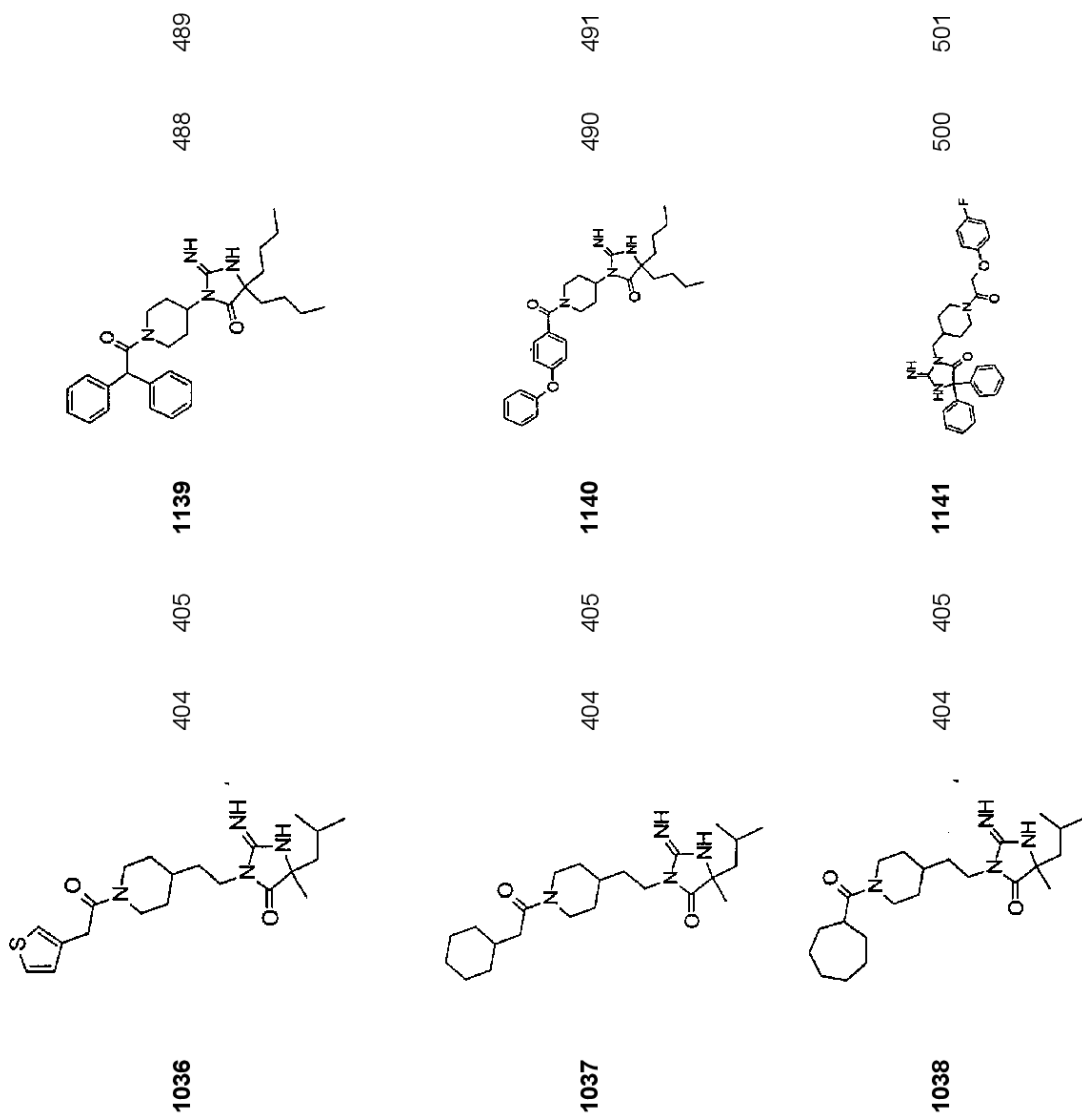


1027

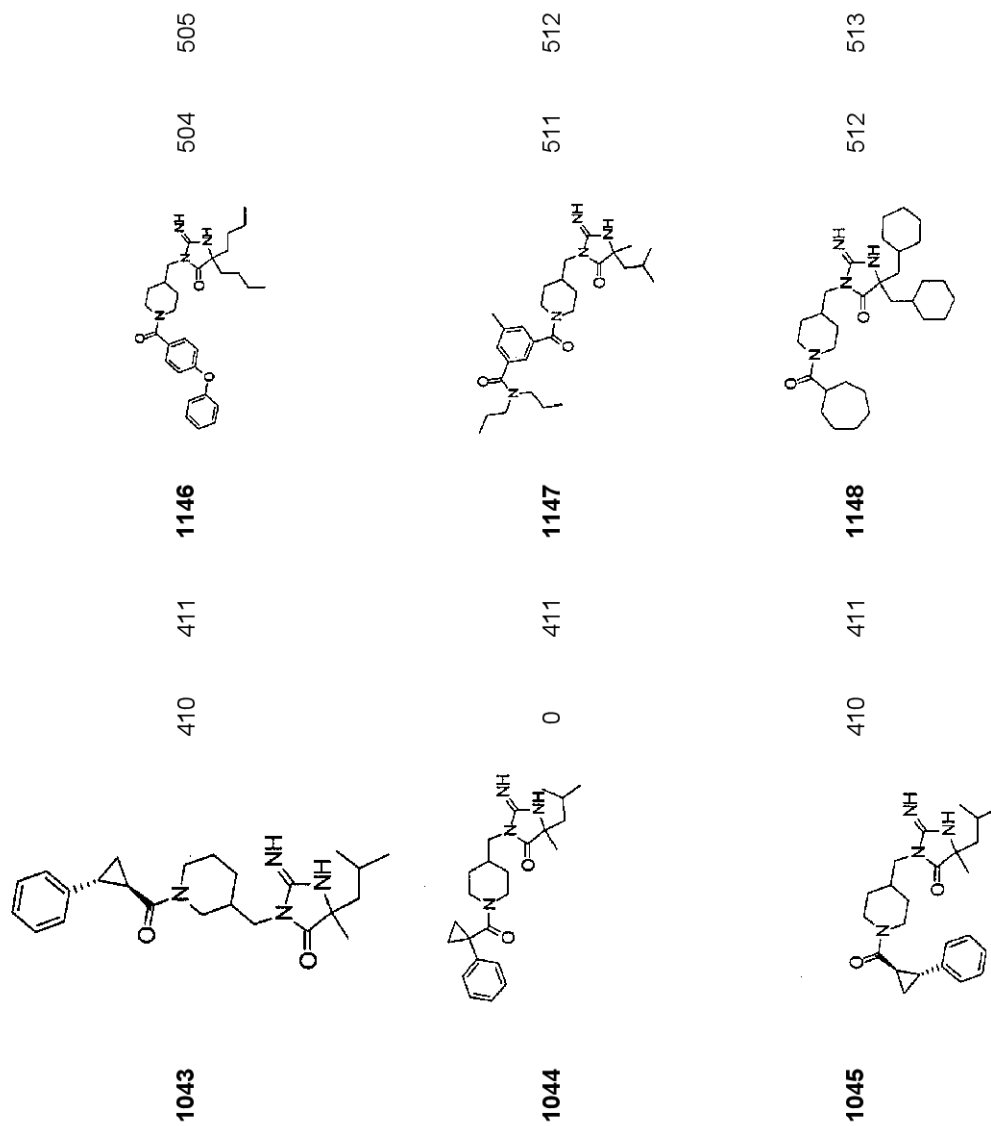


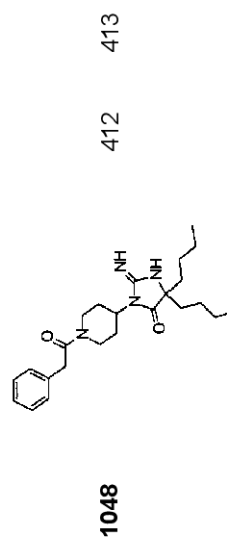
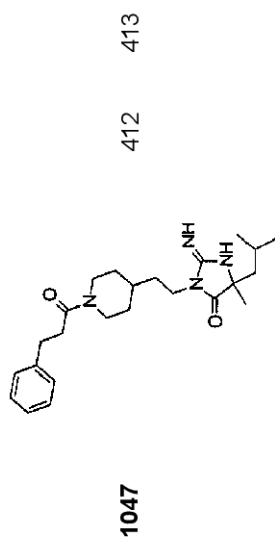
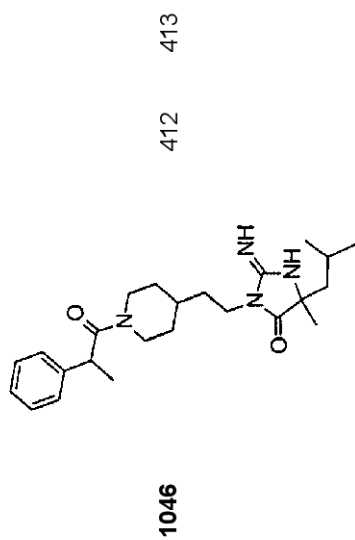
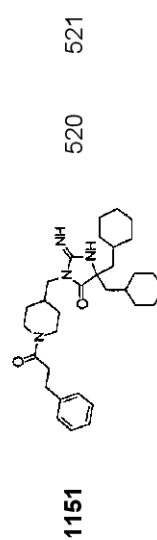
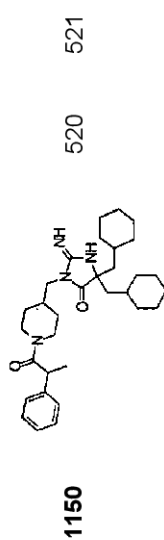
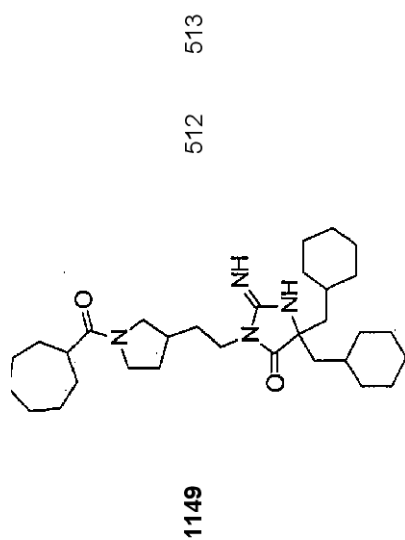


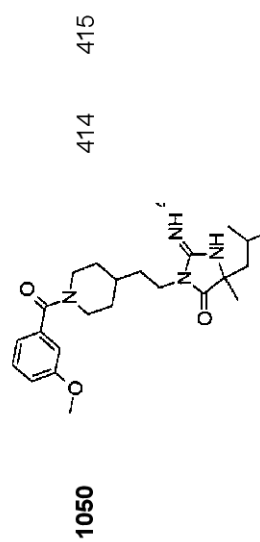
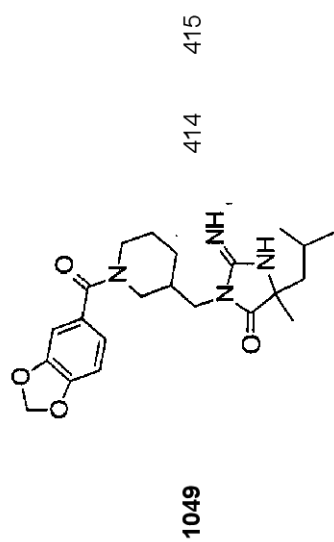
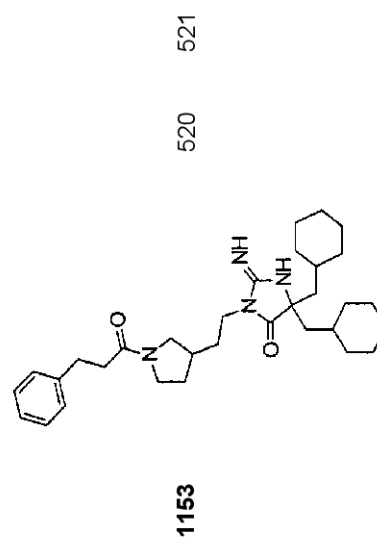
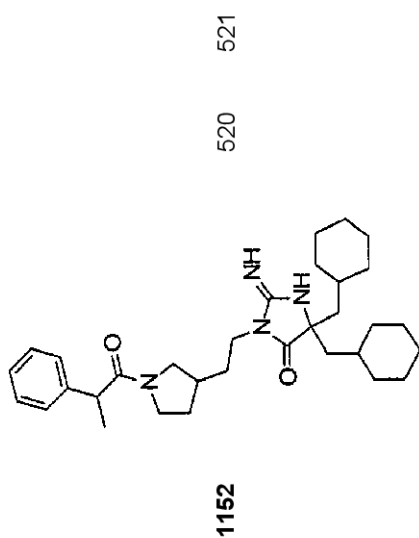


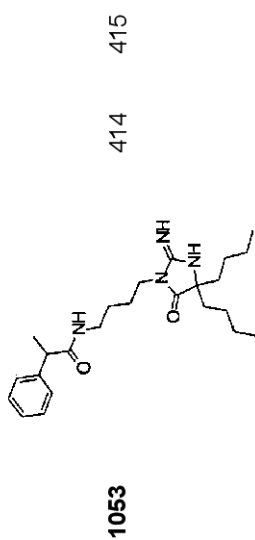
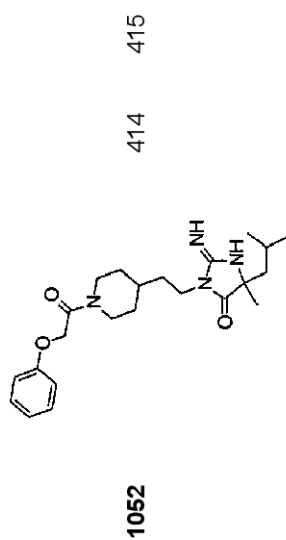
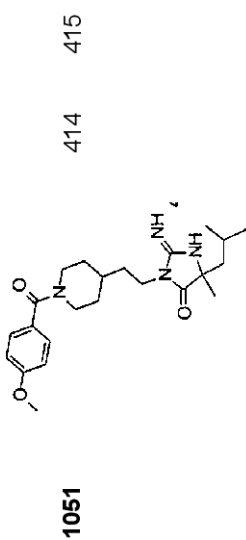
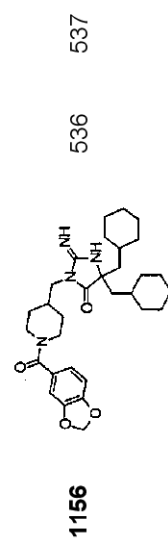
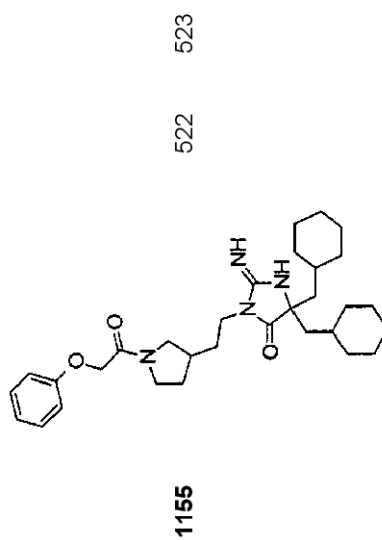
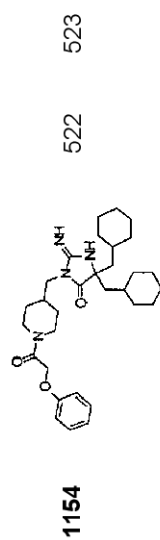


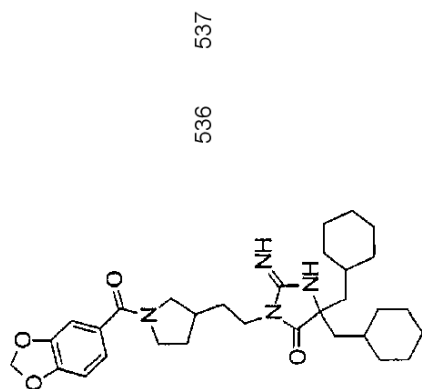
	404	405	1142		502	503
	404	405	1143		502	503
	404	405	1144		504	505
	409	410	1145		504	505







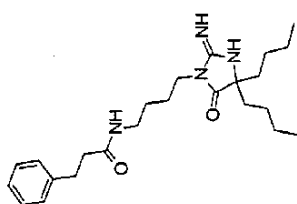




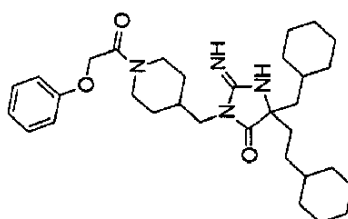
536 537

1157

414 415



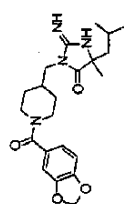
1054



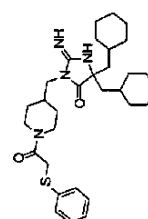
536 537

1158

414 415



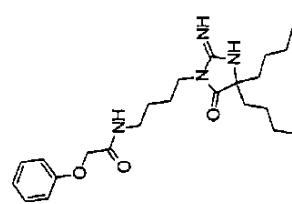
1055



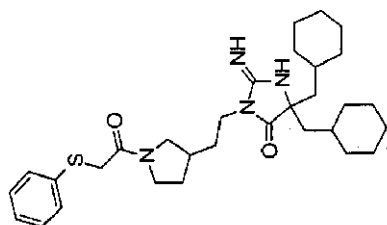
538 539

1159

416 417



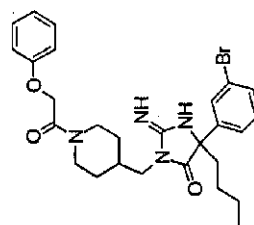
1056



1160

539

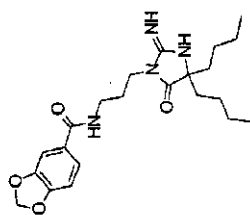
538



1161

541

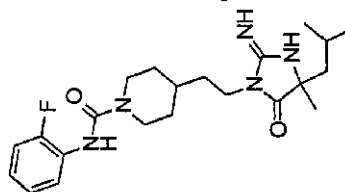
540



1057

417

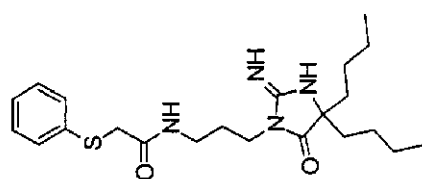
416



1058

418

417

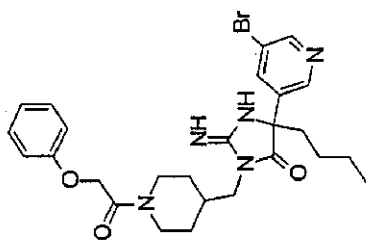


1059

418

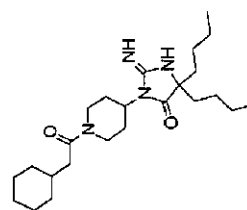
419

1162



541

542

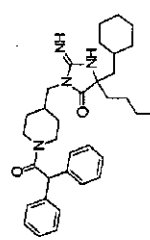


1060

418

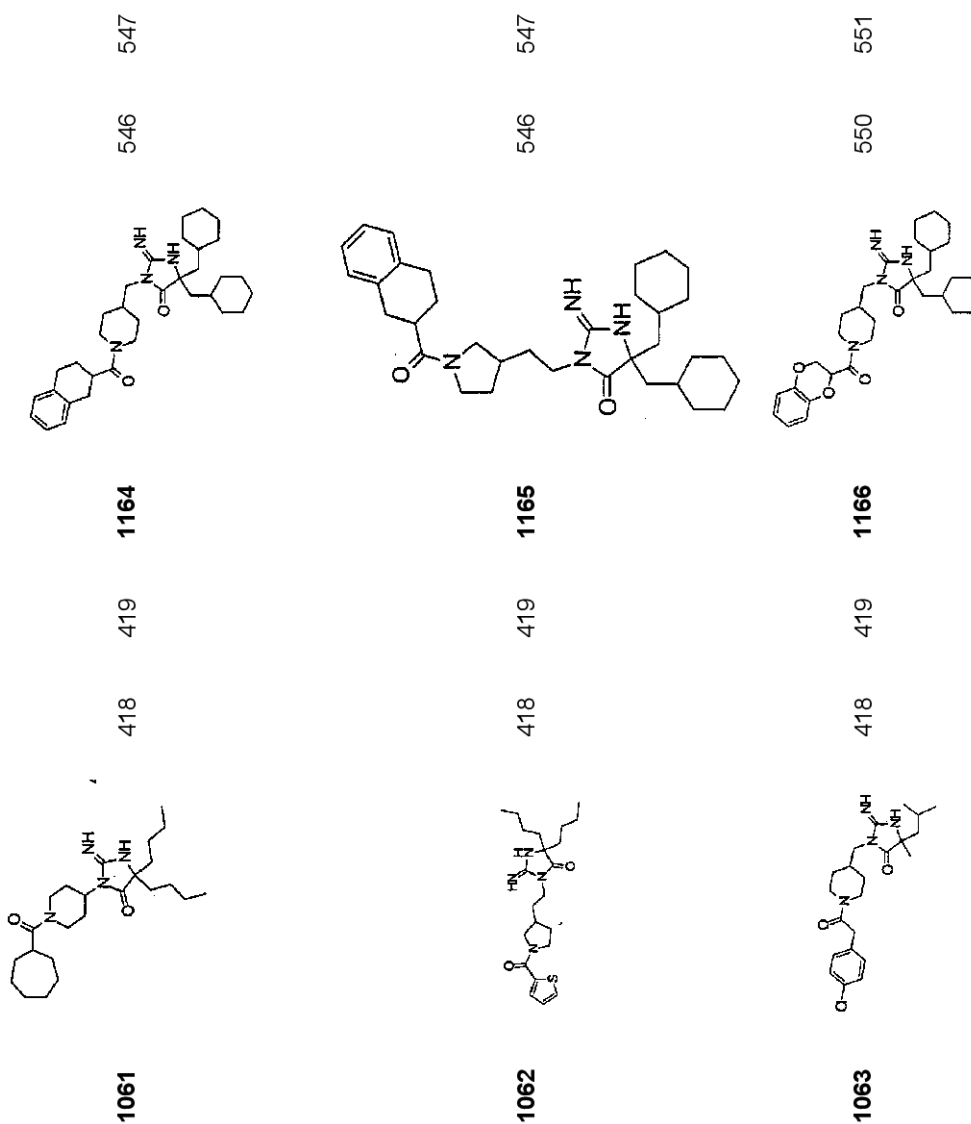
419

1163



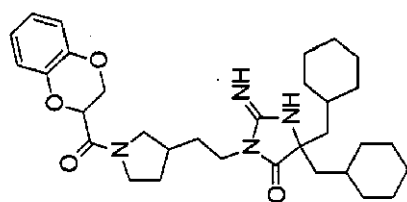
542

543



551

550



1167

421

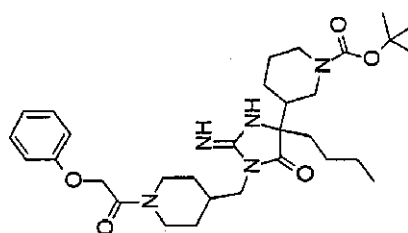
420



1064

570

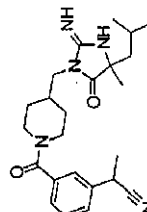
569



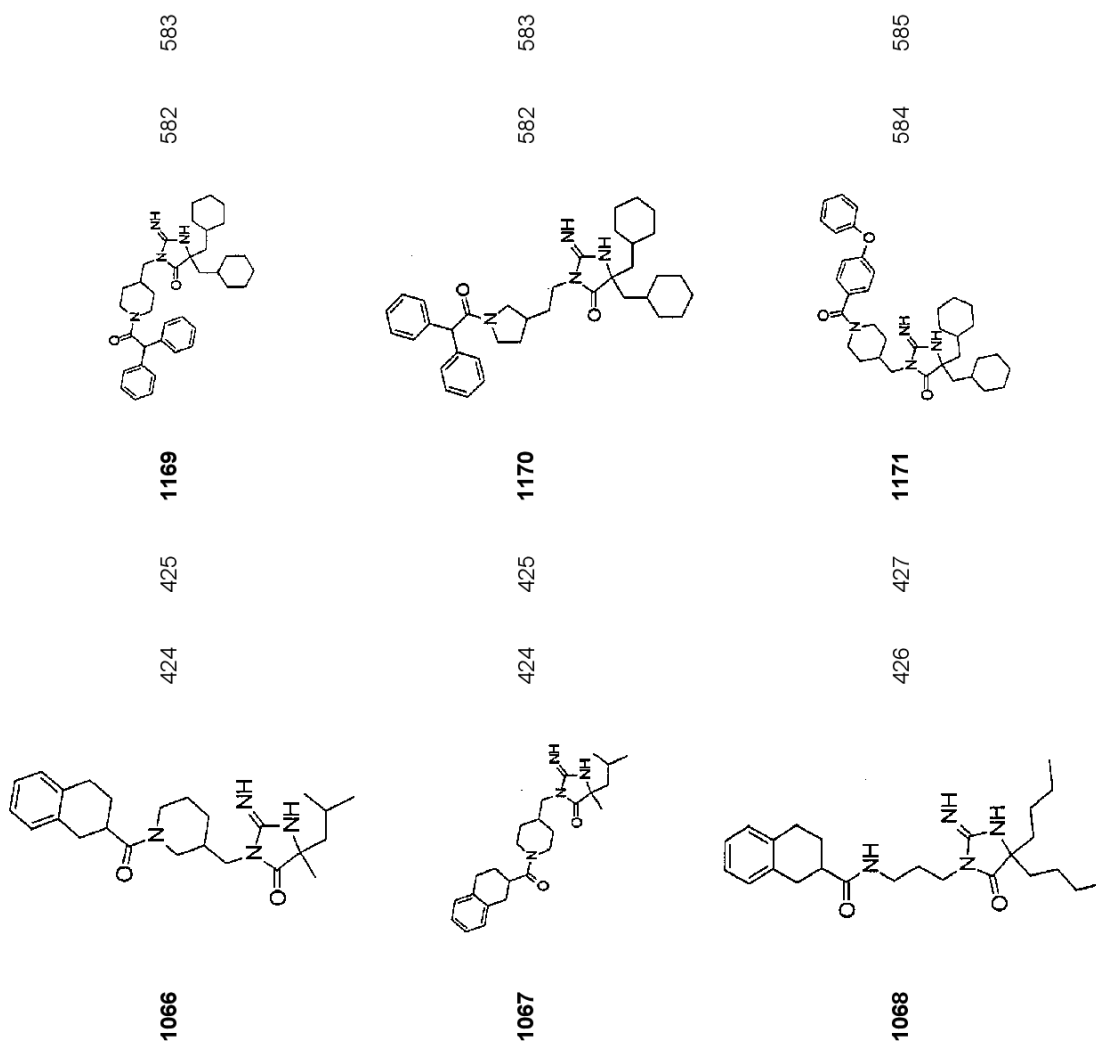
1168

424

423



1065



583

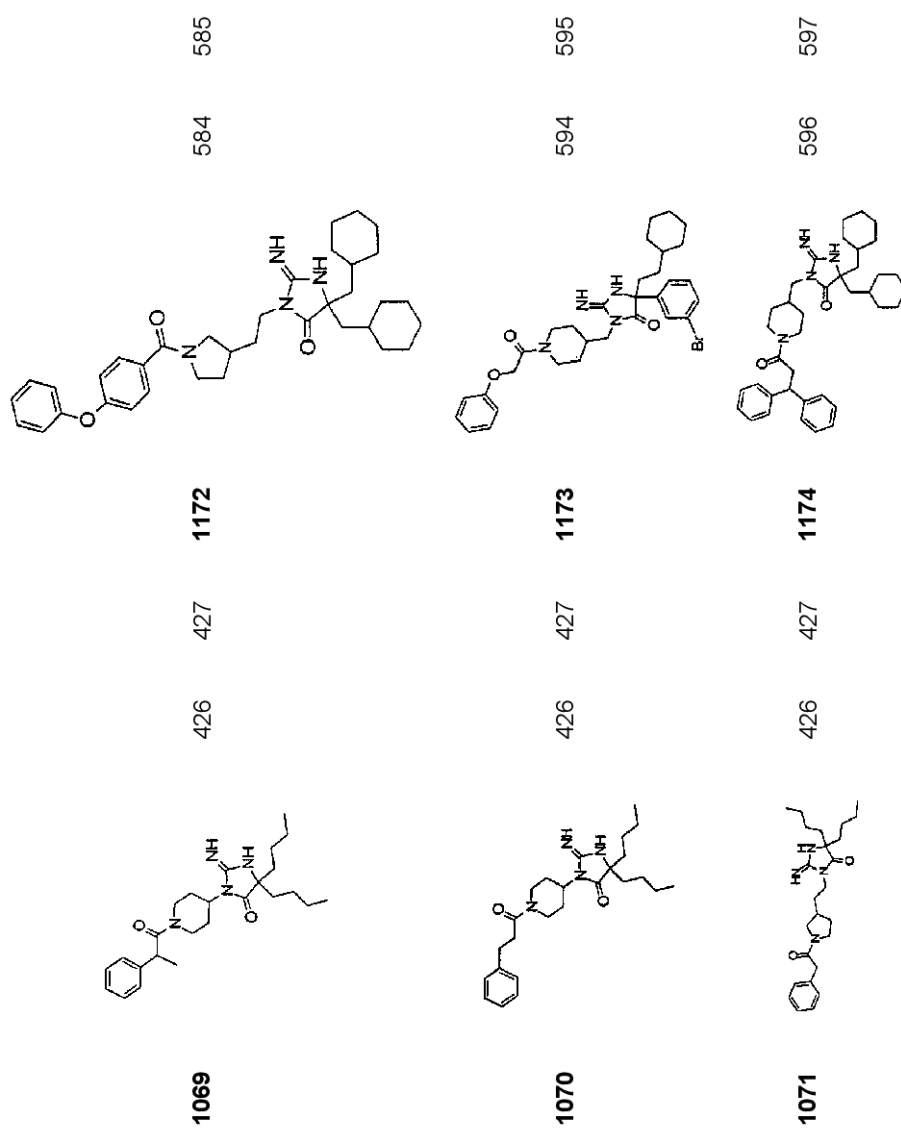
582

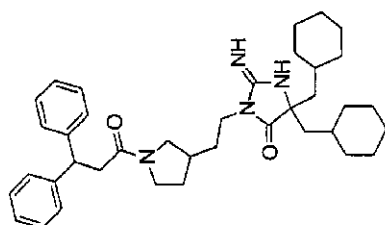
583

582

585

584

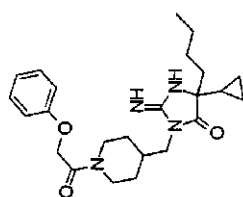




1175

597

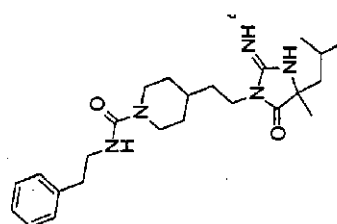
596



1072

426

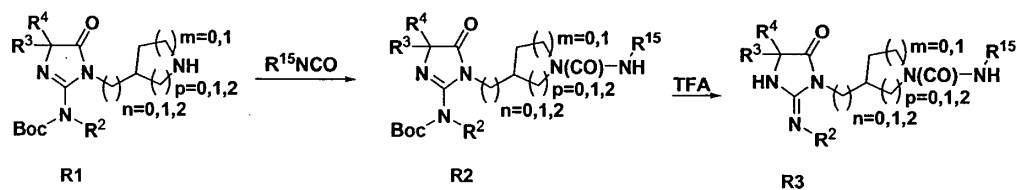
427



1073

427

428

Método R**5 Método R, Etapa 1.**

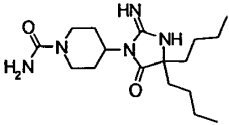
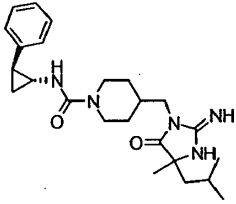
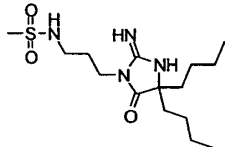
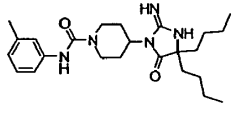
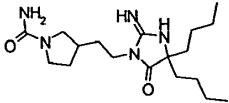
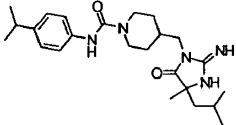
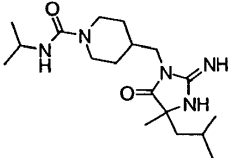
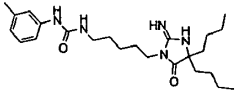
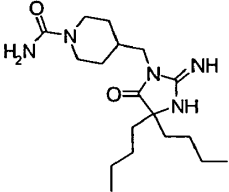
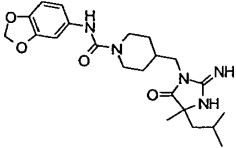
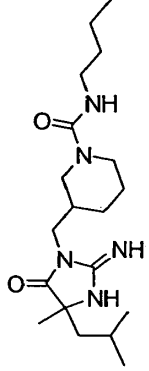
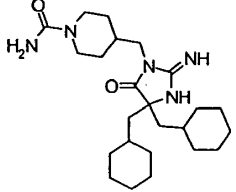
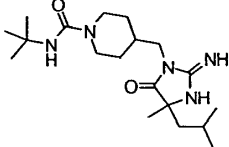
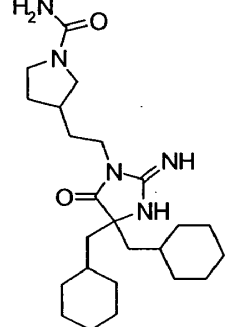
Una solución de **R1** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$) (0,010 g) en acetonitrilo (0,85 ml) y dicloroetano (0,15 ml) se puso en un pocillo de placa de microtitulación seguido de la adición de 0,12 ml de solución 0,5 M de isocianato de fenilo en dicloroetano. El pocillo se cerró herméticamente 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 equiv., 4,23 mmol/g) y resina de Isocianato (0,067 g, 3 equiv., 1,53 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y la solución se evaporó para dar **R2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$ y $\text{R}^{15} = \text{Ph}$).

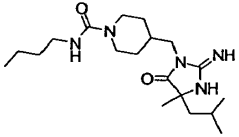
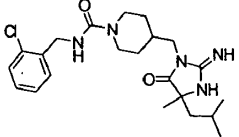
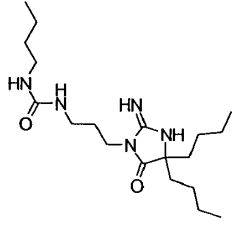
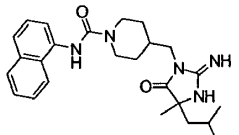
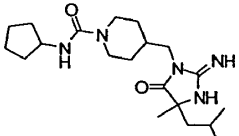
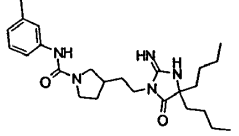
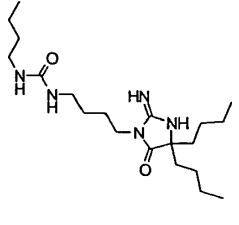
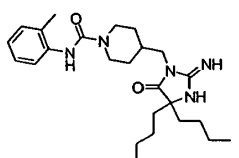
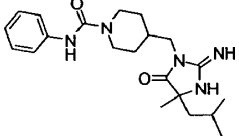
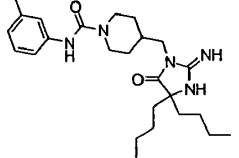
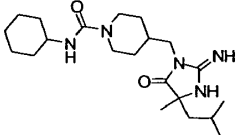
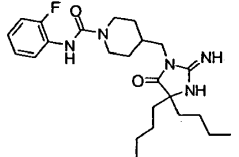
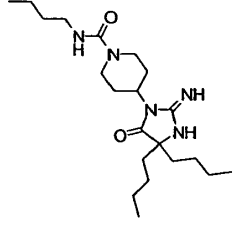
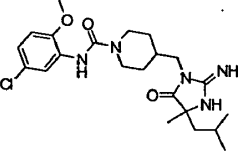
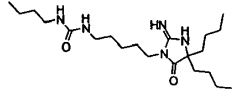
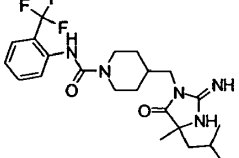
15 Método R, Etapa 2.

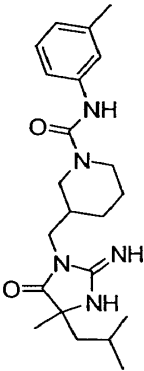
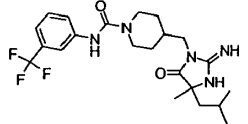
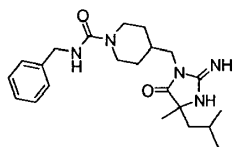
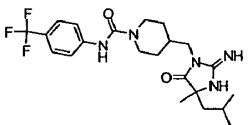
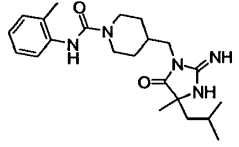
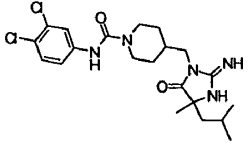
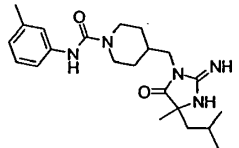
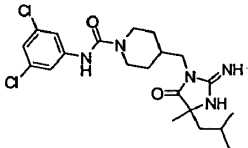
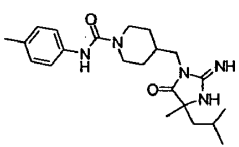
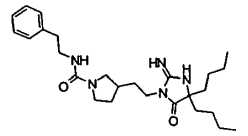
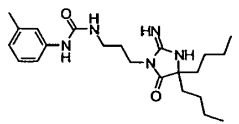
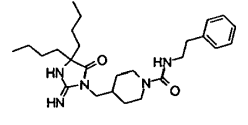
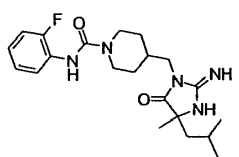
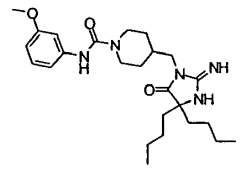
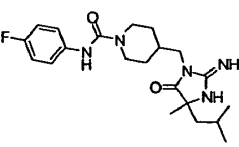
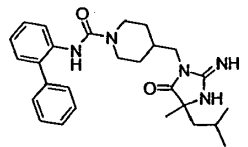
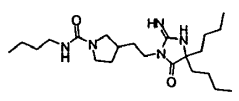
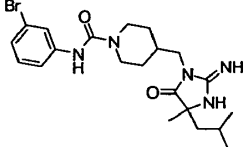
Se usó un procedimiento similar al Método Q, etapa 6 para la transformación de **R2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$ y $\text{R}^{15} = \text{Ph}$) en **R3** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^4 = \text{iBu}$ y $\text{R}^{15} = \text{Ph}$).

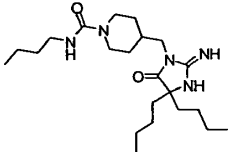
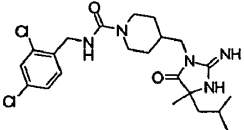
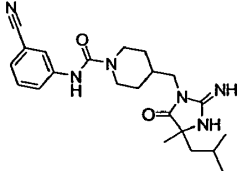
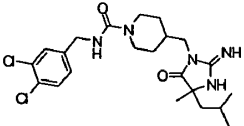
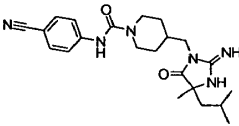
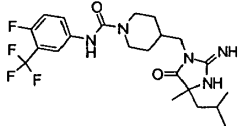
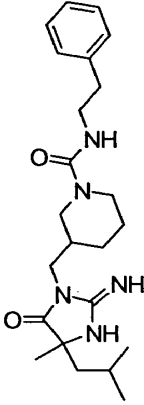
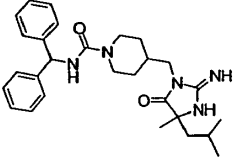
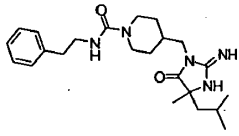
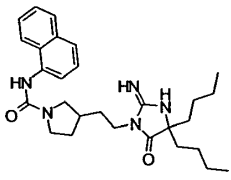
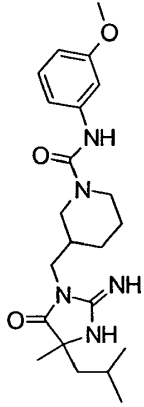
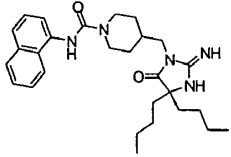
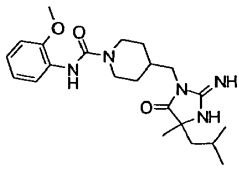
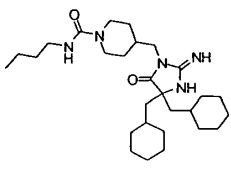
20 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

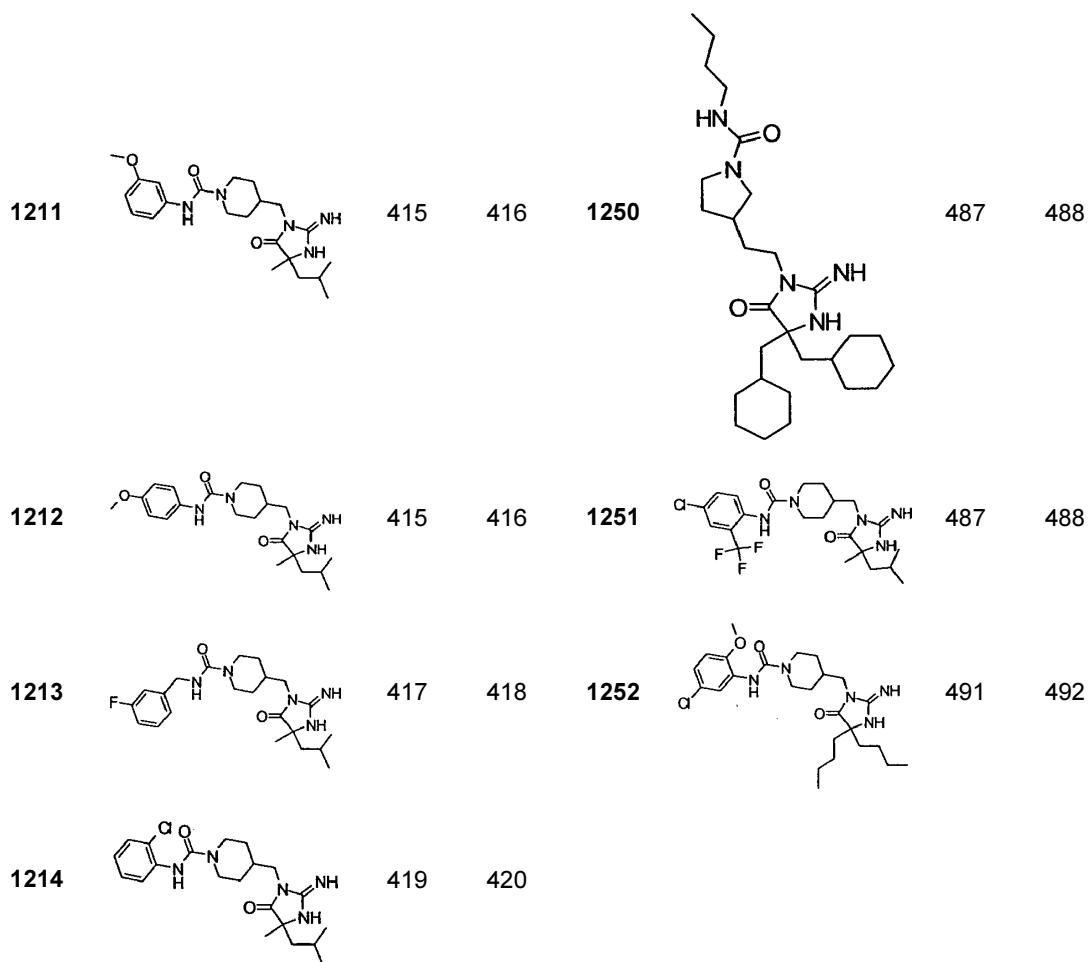
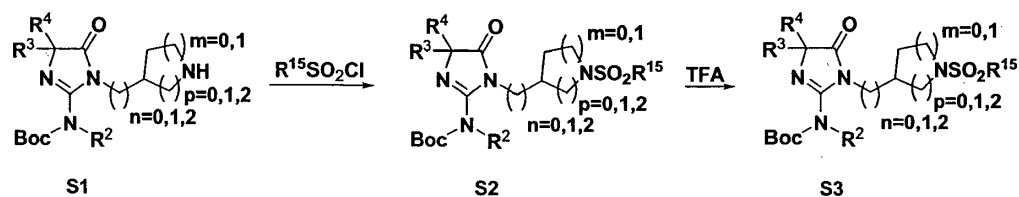
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1176		309	310	1215		419	420
1177		309	310	1216		419	420
1178		311	312	1217		421	422
1179		325	326	1218		421	422

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

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

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

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
1210		415	416	1249		487	488

**Método S**

5

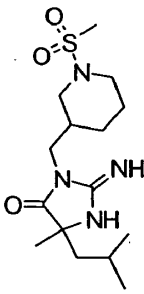
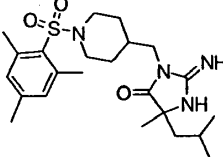
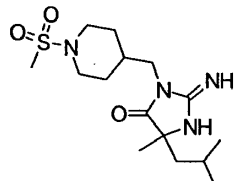
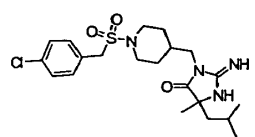
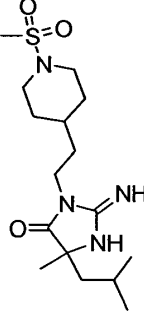
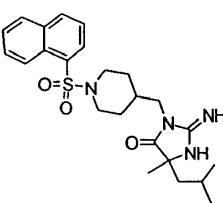
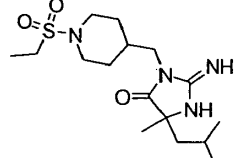
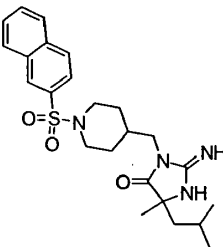
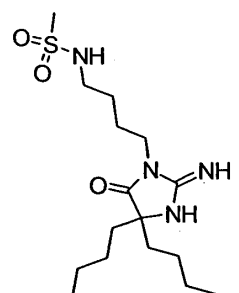
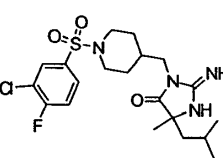
Método S, Etapa 1.

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 puso en una placa de microtitulación seguido de la adición de resina DIPEA-MP (0,030 g, 4 equiv.) y cloruro de fenilsulfonilo en dioxano (1 M, 45 μl , 0,045 mmol). 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 equiv., 4,23 mmol/g) y resina de Isocianato (0,060 g, 3 equiv., 1,53 mmol/g) y se agitó durante 18 h antes de filtrar la mezcla y el disolvente se retiró para dar **S2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$ y $R^{15} = \text{Ph}$).

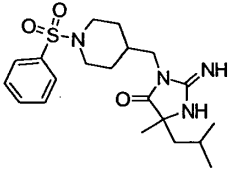
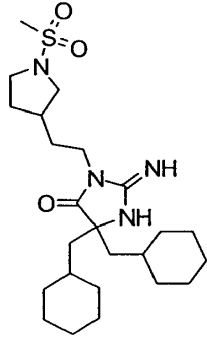
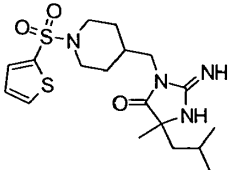
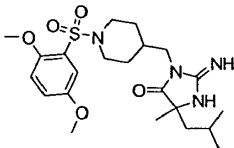
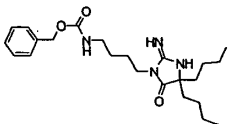
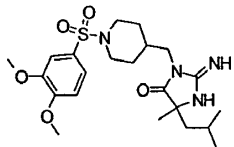
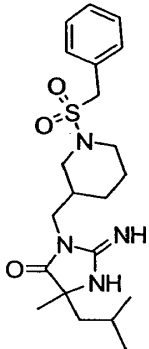
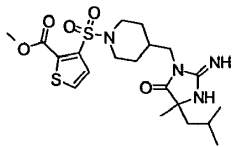
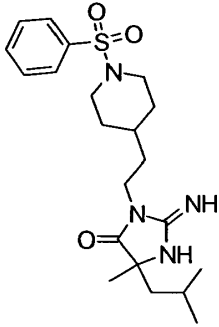
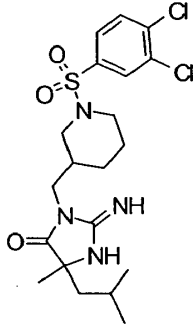
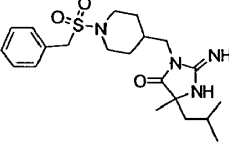
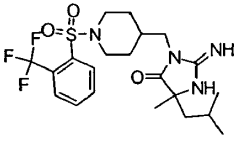
Método S, Etapa 2.

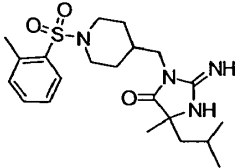
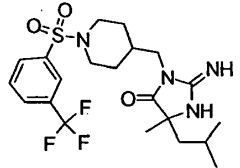
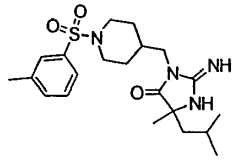
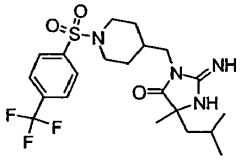
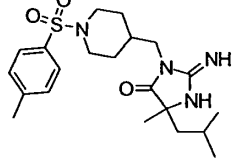
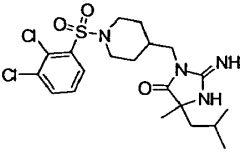
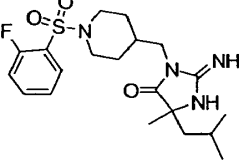
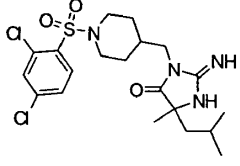
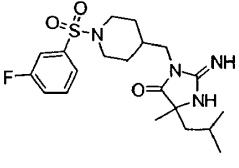
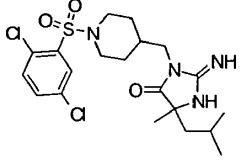
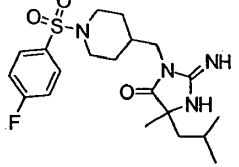
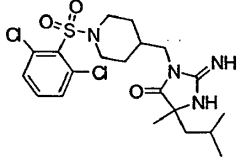
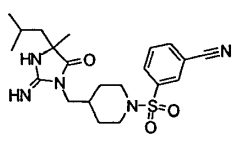
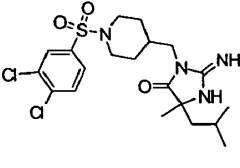
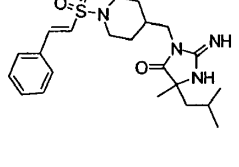
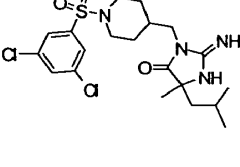
Se usó un procedimiento similar al Método Q, etapa 6 para la transformación de **S2** EN **S3** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$ y $R^{15} = \text{Ph}$).

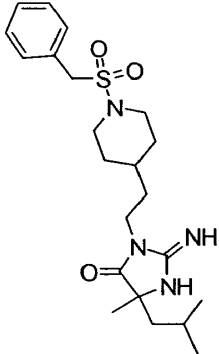
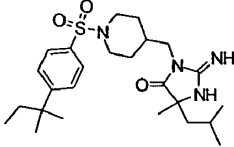
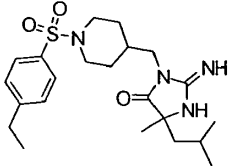
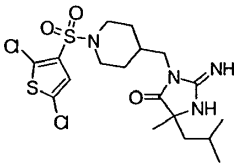
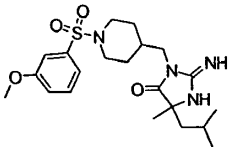
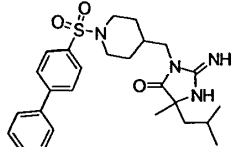
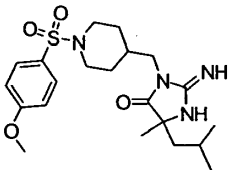
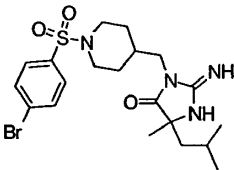
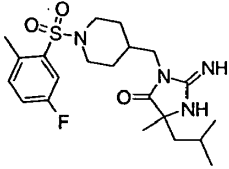
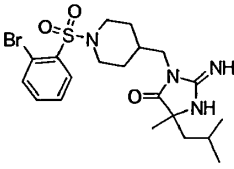
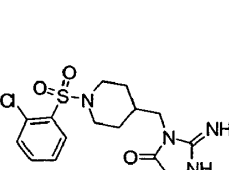
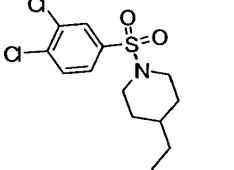
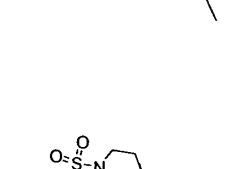
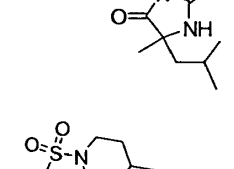
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

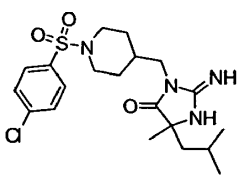
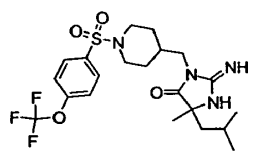
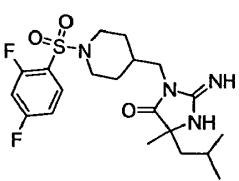
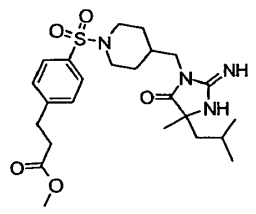
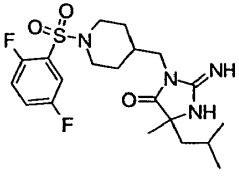
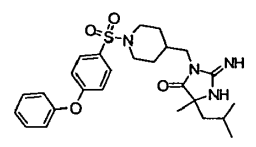
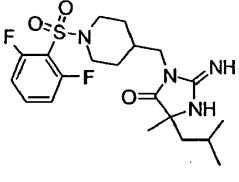
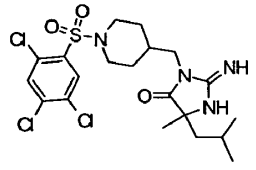
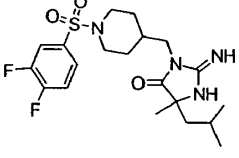
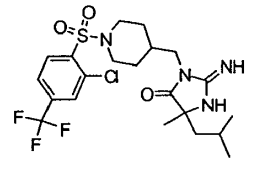
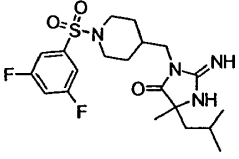
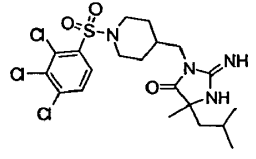
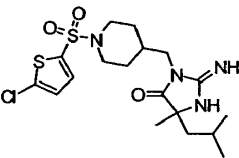
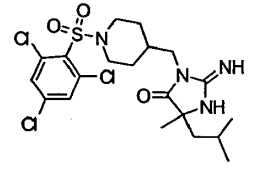
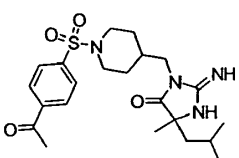
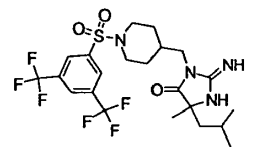
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1253		344	345	1293		448	449
1254		344	345	1294		454	455
1255		358	359	1295		456	457
1256		358	359	1296		456	457
1257		360	361	1297		458	459

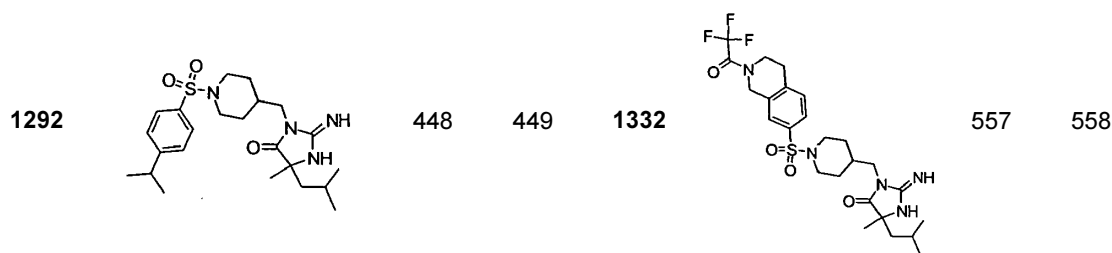
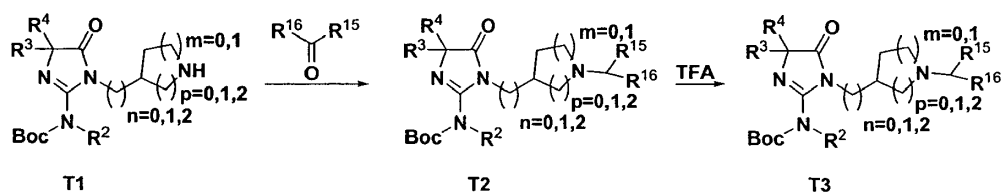
1258		372	373	1298		458	459
1259		372	373	1299		458	459
1260		386	387	1300		462	463
1261		406	407	1301		464	465
1262		406	407	1302		466	467

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

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

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

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

**Método T**

5

Método T, Etapa 1.

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

15

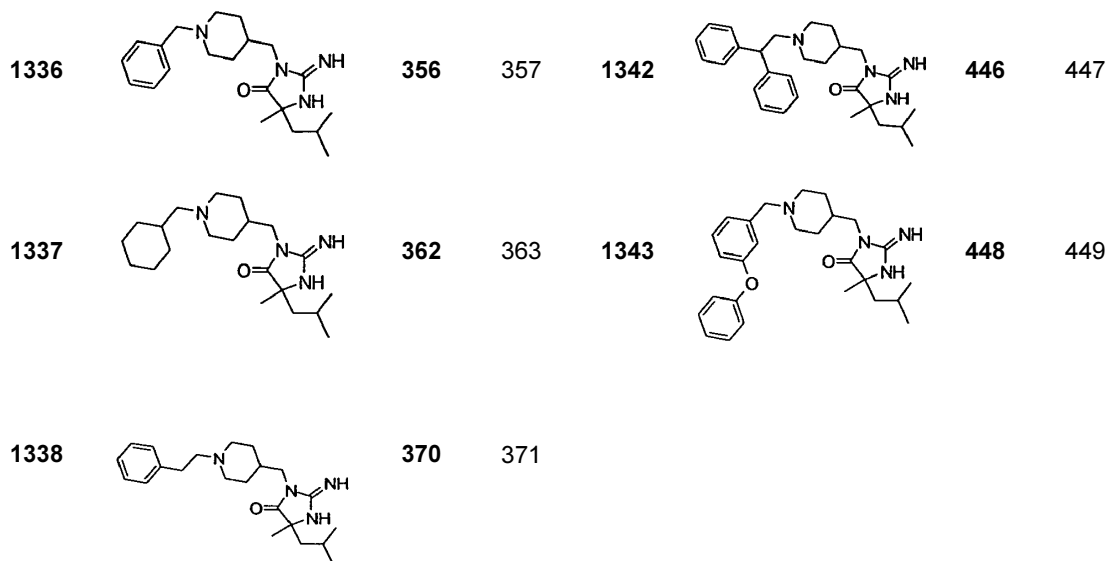
Método T, Etapa 2.

Se usó un procedimiento similar al Método Q, etapa 6 para la transformación de **T2** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$ y $R^{15} = Ph$ y $R^{16} = H$) en **T3** ($n = 1$, $p = 2$, $m = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; $R^4 = iBu$ y $R^{15} = Ph$ y $R^{16} = H$).

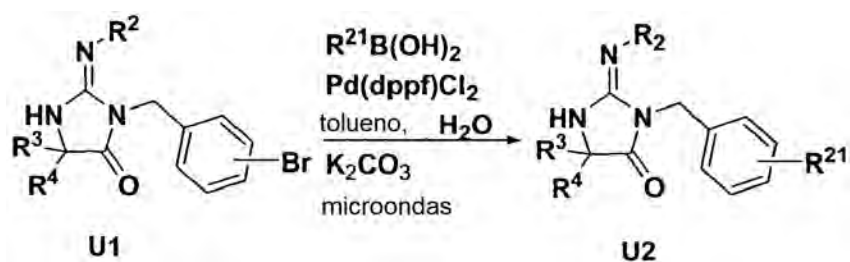
20

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1333		348	349	1339		384	385
1334		350	351	1340		384	385
1335		350	351	1341		400	401

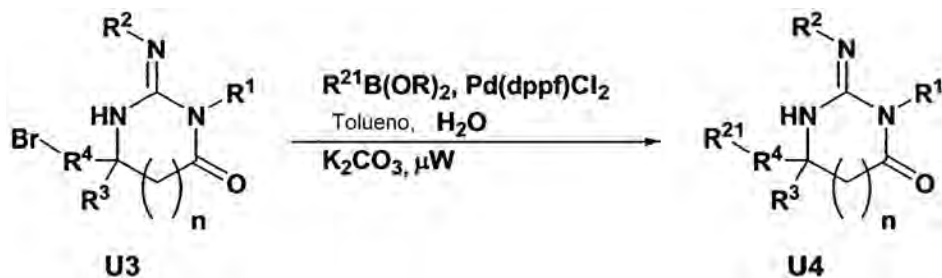


Método U



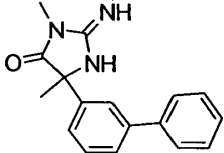
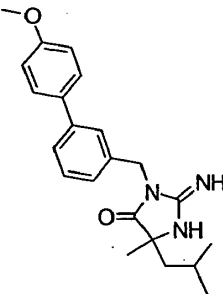
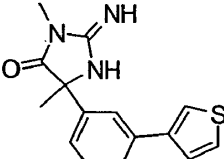
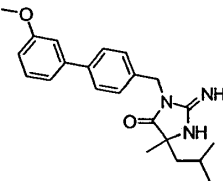
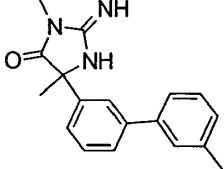
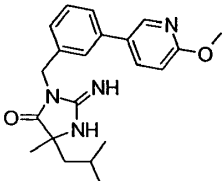
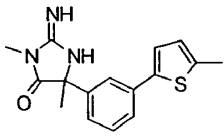
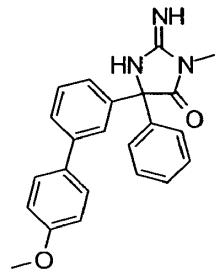
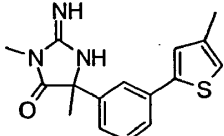
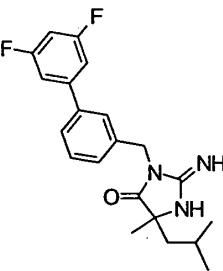
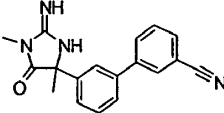
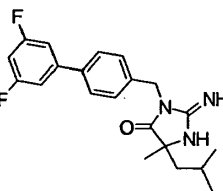
5

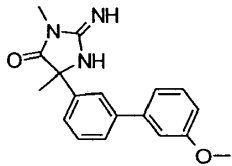
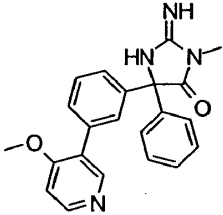
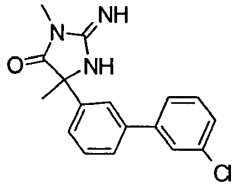
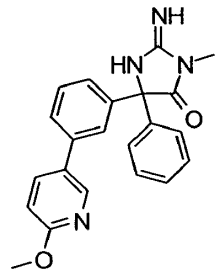
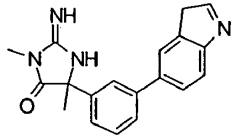
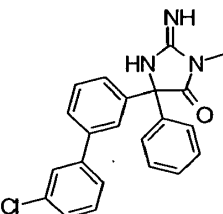
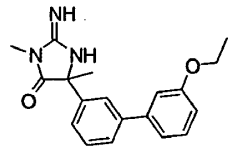
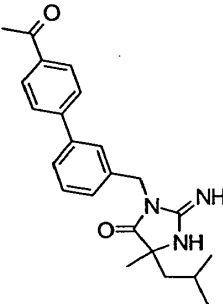
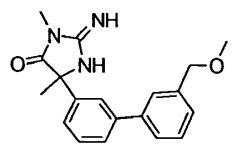
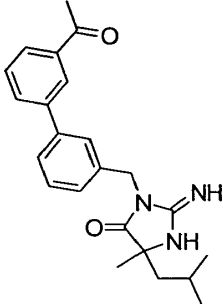
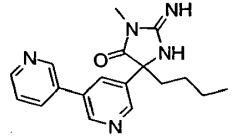
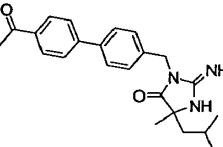
Como alternativa, puede usarse un método de síntesis similar para la generación de otros tipos de compuestos, es decir

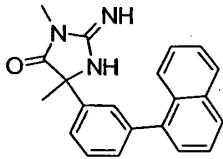
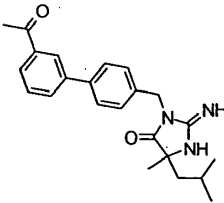
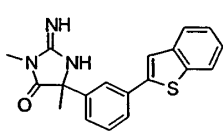
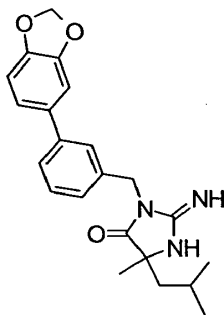
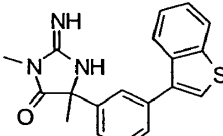
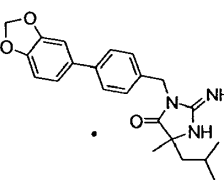
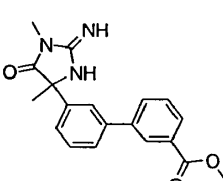
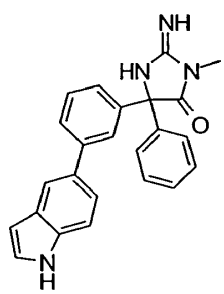
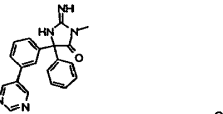
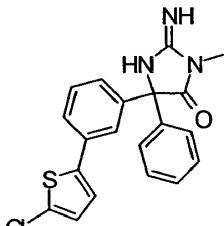
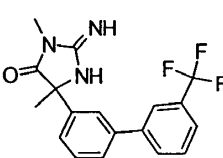
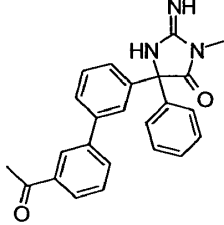


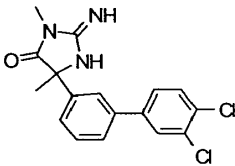
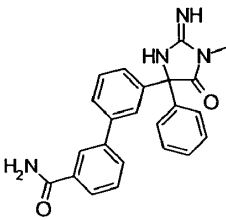
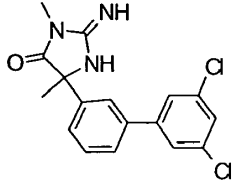
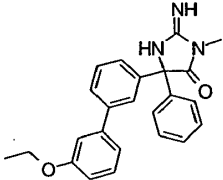
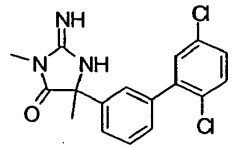
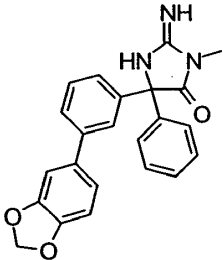
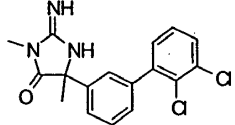
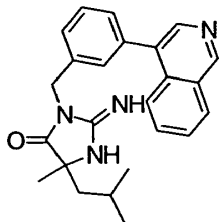
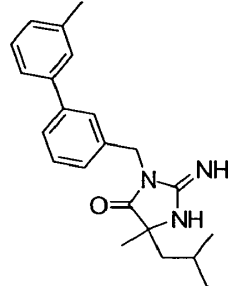
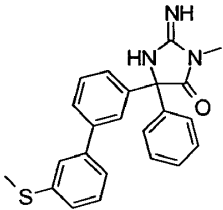
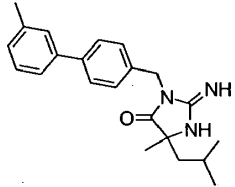
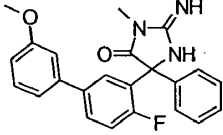
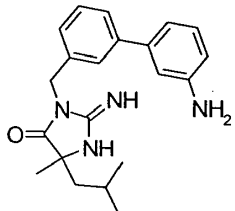
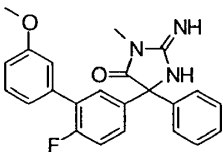
- 10 En un vial para microondas se cargó **U1** ($R^2 = \text{H}$; $R^3 = i\text{-Bu}$, $R^4 = \text{Me}$) (0,025 g) en tolueno (4 ml), carbonato potásico (0,035 g), Pd(dppf)Cl_2 (0,020 g). Se pusieron agua (0,02 ml) y $\text{R}^{21}\text{B(OH)}_2$ ($R^{21} = m\text{-Metoxifenilo}$) (3 equiv.). El vial se puso en un 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 en diclorometano (MgSO_4) seca se concentró al vacío para dar un residuo de color pardo que se purificó a través de un sistema por LCMS Prep. RP para dar el producto **U2** ($R^2 = \text{H}$; $R^3 = i\text{Bu}$; $R^4 = \text{Me}$; $R^{21} = m\text{-metoxifenilo}$).
- 15

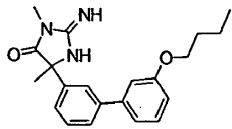
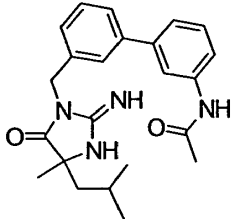
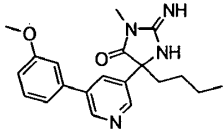
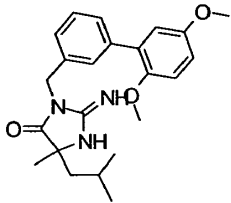
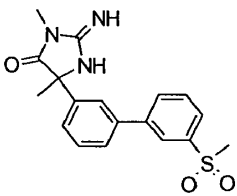
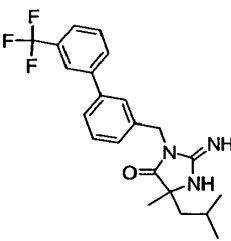
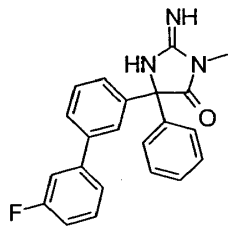
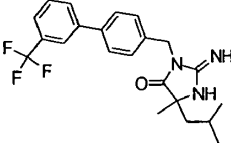
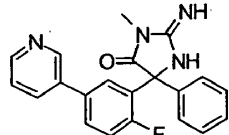
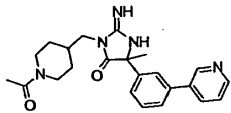
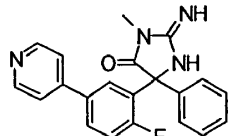
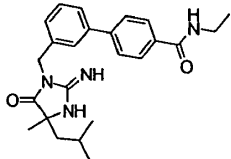
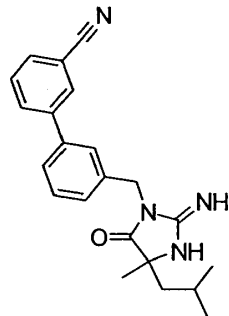
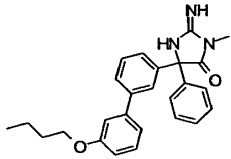
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1344		279	280	1381		365	366
1345		285	286	1382		365	366
1346		293	294	1383		366	367
1347		299	300	1384		371	372
1348		299	300	1385		371	372
1349		304	305	1386		371	372

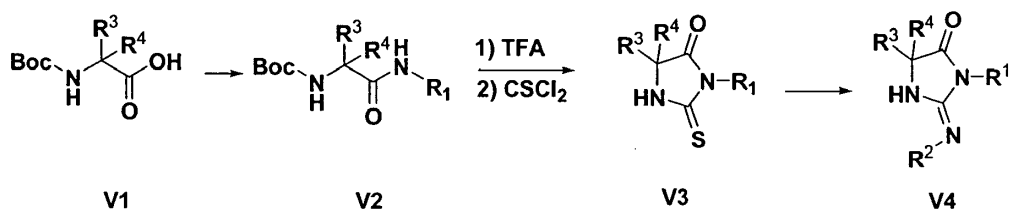
1350		309	310	1387		372	373
1351		313	314	1388		372	373
1352		318	319	1389		375	376
1353		323	324	1390		377	378
1354		323	324	1391		377	378
1355		323	324	1392		377	378

1356		329	330	1393		377	378
1357		335	336	1394		379	380
1358		335	336	1395		379	380
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
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
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
1380		365	366				

Método V**5 Método V, Etapa 1:**

El compuesto **V1** ($R^3 = R^4 = \text{Me}$) (14,76 mmol), EDCI (14,76 mmol), HOAt (14,76 mmol) y DIEA (14,76 mmol) 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 una noche, se lavó con carbonato sódico (3 x), agua, HCl 1 N (4 x), y bicarbonato sódico ac. y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida para dar el producto amida **V2** ($R^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$).

Método V, etapa 2

El compuesto **V2** ($R^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$) (8,33 mmol) se disolvió en 35 ml de DCM anhidro y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió gota a gota tiosfogeno (9,16 mmol) en 10 ml de DCM en una atmósfera de N_2 seguido de la

adición de DIEA (11,96 mmol). La solución se agitó en un baño de hielo durante 0,5 h antes de lavar la mezcla de reacción con bicarbonato sódico saturado (3 x) y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano para dar la tiohidantoína **V3** ($R^1 = 3\text{-clorobencilo}$; $R^3 = R^4 = \text{Me}$).

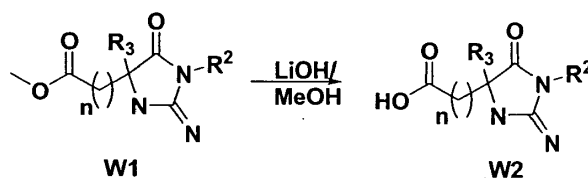
Método V, etapa 3:

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

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1417		251	252	1420		307	308
1418		265	266	1421		357	358
1419		293	294	1422		371	372

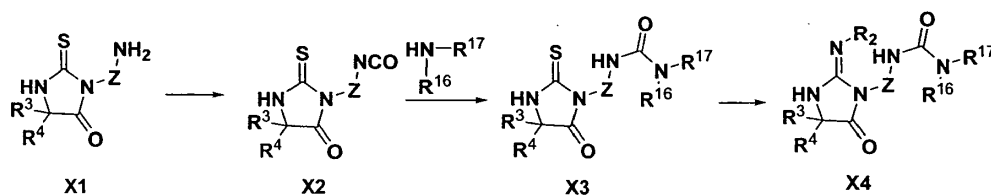
Método W



El compuesto **W1** obtenido usando el método A ($n = 1$, $R^2 = m\text{-Cl-Bn}$, $R^3 = \text{Me}$) se hidrolizó para dar **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 forma similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1423		295	296	1426		411	412
1424		311	312	1427		425	426
1425		325	326				

Método X

(En el esquema, -Z-NH-C(O)-N(R¹⁶)(R¹⁷)- es equivalente a R¹ sustituido por R²¹, o R¹ sustituido por alquil-R²², donde R²¹ y R²² son -NH-C(O)-N(R¹⁶)(R¹⁷) y R¹⁵ es H, y en la que Z es alquileo-arileno-alquileo, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos).

Método X, Etapa 1:

15 A una mezcla de la amina **X1** obtenida usando el método L (R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-) (10 mg) en DCM y NaHCO₃ sat. (1:1 en volumen) se le añadió trifosgeno (0,33 equiv.) a t.a. La solución se agitó vigorosamente durante 40 minutos antes de separar y secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución orgánica se evaporó para dar el compuesto **X2** (R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-)).

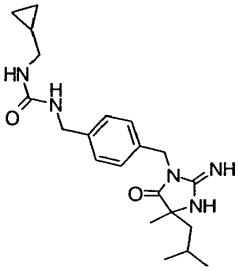
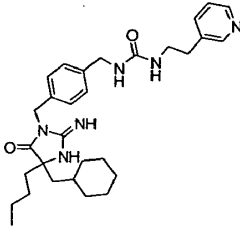
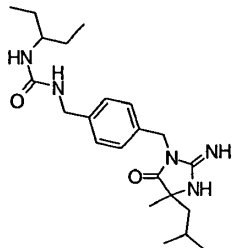
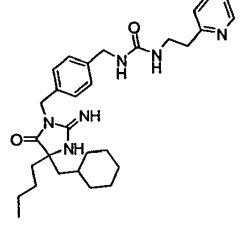
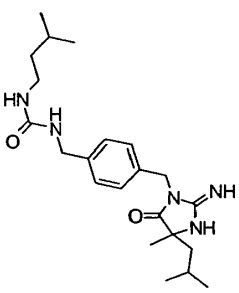
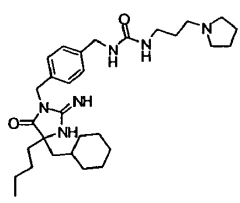
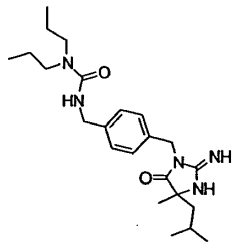
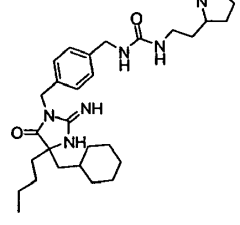
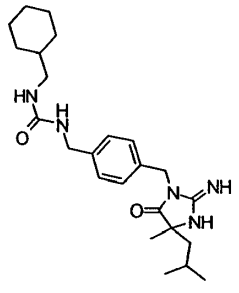
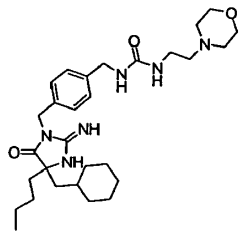
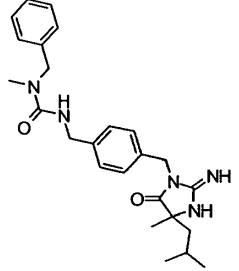
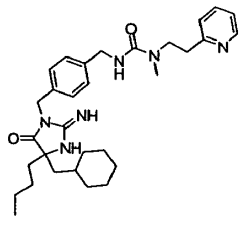
Método X, Etapa 2:

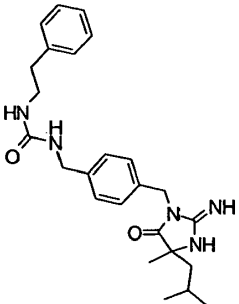
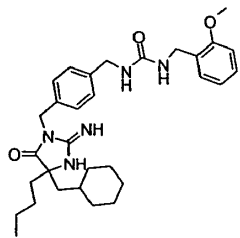
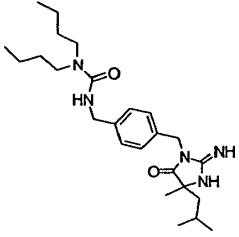
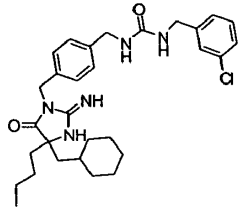
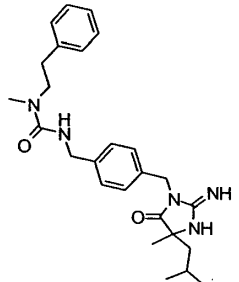
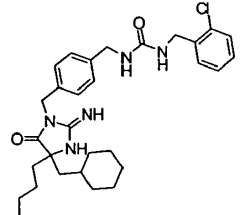
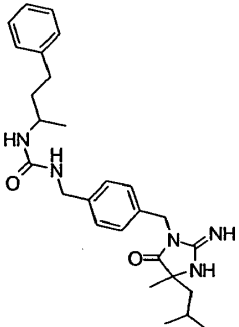
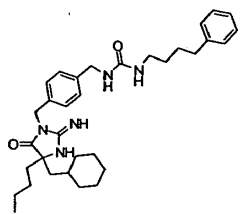
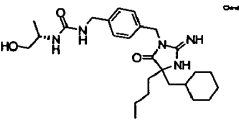
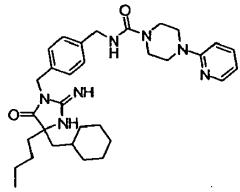
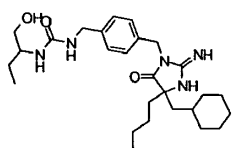
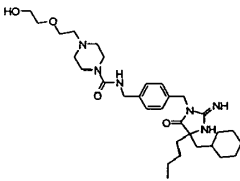
20 El compuesto **X3** (R¹⁵ = H; R¹⁶ = ciclopropilmetilo; R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-) se preparó a partir de **X2** (R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-) usando un método similar al método M, etapa 1.

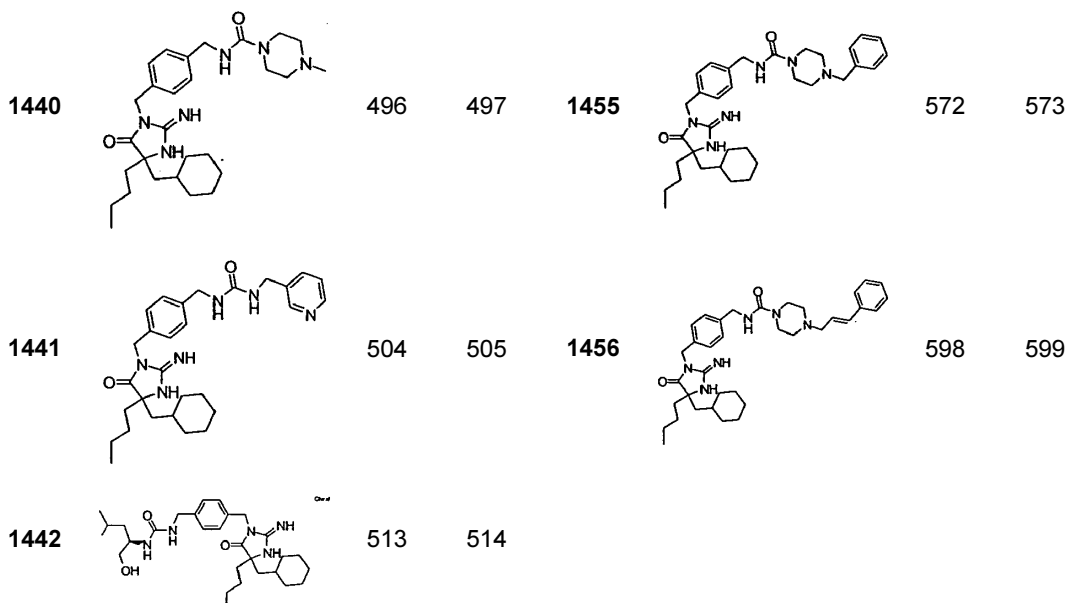
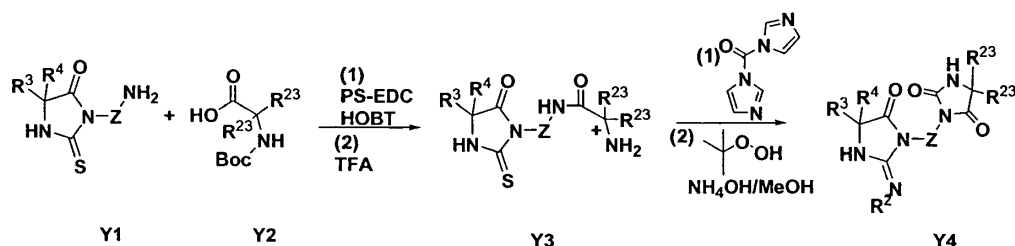
Método X, Etapa 3:

25 El compuesto **X4** (R¹⁶ = H; R¹⁷ = ciclopropilmetilo; R² = H; R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-) se preparó a partir de **X3** (R¹⁶ = H; R¹⁷ = ciclopropilmetilo; R² = H; R³ = Me; R⁴ = *i*-Bu; Z = para-(CH₂)C₆H₄(CH₂-) usando un método similar al método A Etapa 3. RMN (CD₃OD): 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, 1 H; δ 1,36, s, 3H; δ 0,9, m, 1 H; δ 0,82, m, 3H; δ 0,66, m, 3H; δ 0,4, m, 2H; δ 0,12, m, 2H. ES-LCMS (m/e) 386,1.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

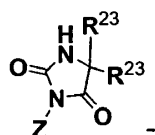
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1428		385	386	1443		518	519
1429		401	402	1444		518	519
1430		401	402	1445		524	525
1431		415	416	1446		524	525
1432		427	428	1447		526	527
1433		435	436	1448		532	533

1434		435	436	1449		533	534
1435		443	444	1450		537	538
1436		449	450	1451		537	538
1437		463	464	1452		545	546
1438		471	472	1453		559	560
1439		485	486	1454		570	571

**Método Y**

5

(En el esquema,



10 es equivalente a R^1 sustituido por R^{21} , o R^1 sustituido por 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} y R^{16} forman un anillo como se ha definido anteriormente, y en la que Z es alquileo-arileno, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos)

Método Y, Etapa 1:

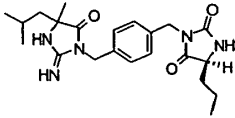
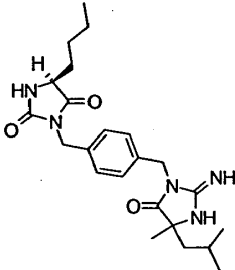
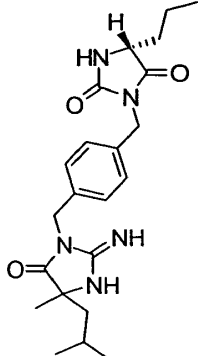
15 La mezcla de reacción del compuesto **Y1** obtenido a partir del Método L ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (0,1639 mmol), **Y2** ($R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$) (0,1967 mmol), resina PS-EDC (0,4917 mmol) y HOBT (0,2459 mmol) en 3,5 ml de mezcla de THF, MeCN y DMF (1:1:0,3) se agitó durante una noche a TA antes de añadir 6 equiv. de resina PS-trisamina 3 equiv. de resina 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 TFA al 40 % en DCM durante 40 min antes de evaporar el disolvente y el residuo se purificó en un sistema HPLC RP para dar el producto **Y3** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$).

Método Y, Etapa 2:

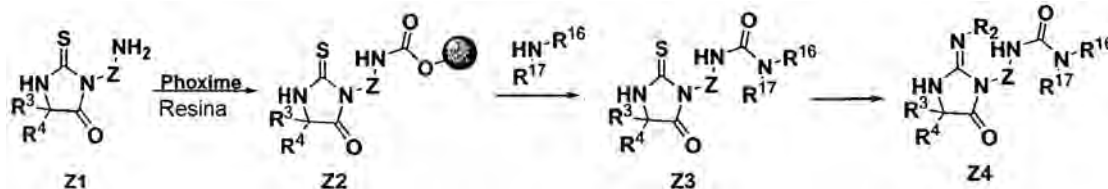
20 La solución de reacción de **Y3** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$) (0,030 mmol), carbonil diimidazol (0,032 mmol), y DIEA (0,09 mmol) en 0,5 ml de DCM se agitó durante un fin de semana a TA. Después, el producto en bruto se purificó en columna inversa para dar el producto de tiohidantoína que se convirtió en **Y4** ($R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = i\text{-Bu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$, $R^{23} = \text{H}$; $R^{23} = \text{Pr}$).

30

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
1457		413	414	1459		427	428
1458		413	414				

Método Z



(En el esquema, $-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})-$ es equivalente a R^1 sustituido por R^{21} , o R^1 sustituido por 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 alquileo-arileno, alquileo-arileno-alquileo, alquileo-heteroarileno, alquileo-heteroarileno-alquileo, alquileo-cicloalquileo, alquileo-cicloalquileo-alquileo, alquileo-heterocicloalquileo, alquileo-heterocicloalquileo-alquileo, arileno, heteroarileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos)

Método Z, Etapa 1:

A la solución de la resina Phoxime™ (1,23 mmol/g) en DCM se le añadió la amina **Z1** obtenida a partir del método L ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$) (2 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche antes de filtrar la resina y se lavó con DCM, MeOH, THF (3 ciclos), después DCM (x 2), se secó al vacío para conseguir la resina **Z2** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$).

Método Z, Etapa 2:

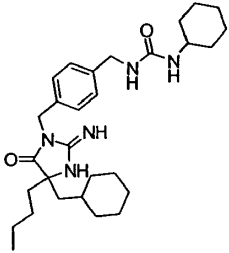
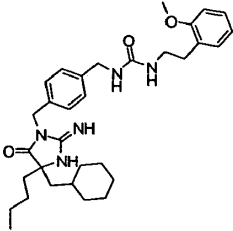
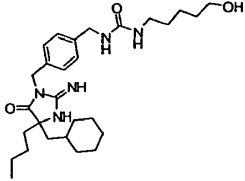
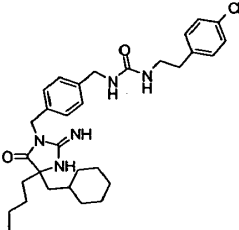
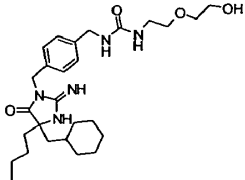
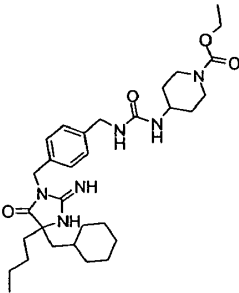
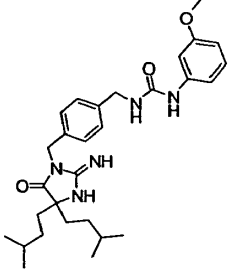
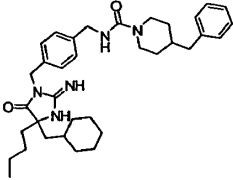
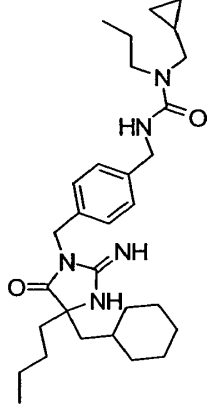
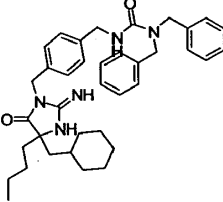
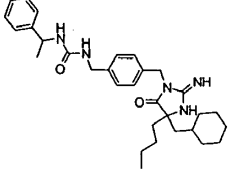
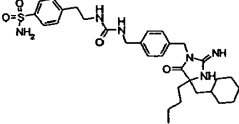
A la resina **Z2** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$), hinchada en DCM, en tolueno se le añadió N-metilbencilamina (4 equiv.). La mezcla se calentó a 80-90 °C durante una noche antes de añadir la resina MP-TSOH (1,3 mmol/g, 12 equiv.). La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

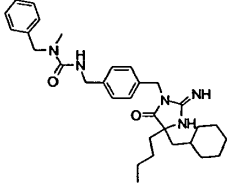
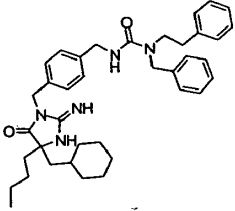
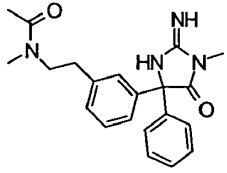
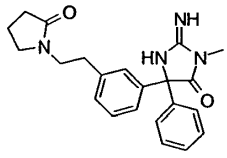
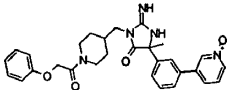
Método Z, Etapa 3:

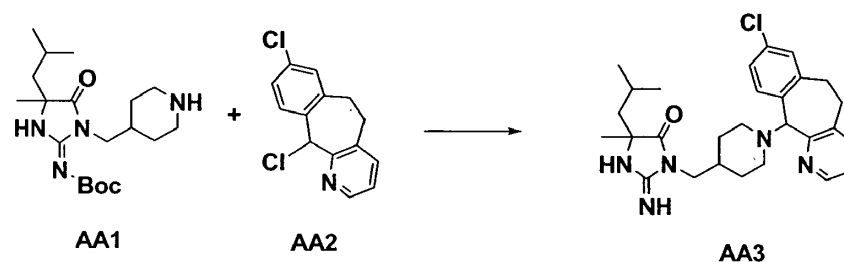
El compuesto **Z4** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} = \text{Me}$; $R^{17} = \text{Bn}$) se generó a partir de **Z3** ($R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{iBu}$; $Z = \text{para}-(\text{CH}_2)_6\text{H}_4(\text{CH}_2)-$; $R^{16} =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

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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

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
1472		517	518	1486		596	597

1473		517	518	1487		607	608
1488		364	365				
1489		377	377				
1490		513	514				

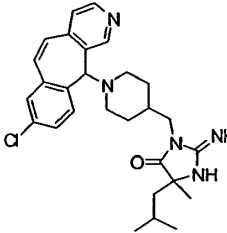
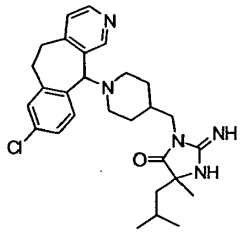
Método AA

5

Se hizo reaccionar 8,11-dicloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina (**AA2**) (18 mg) con **AA1**, obtenido a partir del Método 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 puso en una placa de gel de sílice preparativa y se eluyó con 3:1 de hexano:acetato de etilo para dar el producto deseado que se trató con TFA al 40 %. La evaporación del disolvente seguido de purificación proporcionó el compuesto **AA3**.

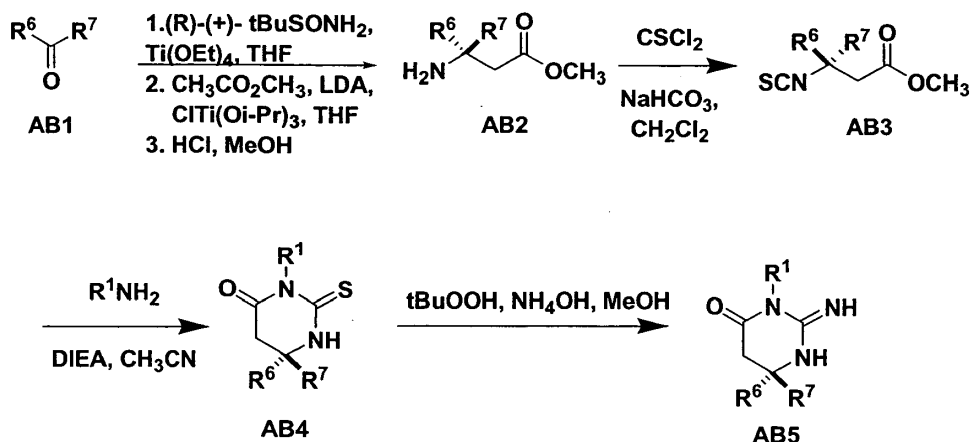
10

Los siguientes compuestos se prepararon mediante métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
187		491	492	188		493	494

15

Método AB



5 Método AB, Etapa 1:

A una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propano sulfinamida (1,0 g, 8,3 mmol, 1 equiv.) y **AB1** ($R^6 = \text{Ph}$, $R^7 = n\text{-Bu}$) (3 ml, 9,1 mmol, 1,1 equiv.) en THF anhidro (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió Ti(OEt)₄ (7 ml, 17 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 30 ml de salmuera en agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano/Et₂O (5:1) para dar 1,9 g (85 %) de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentilideno)propano-2-sulfinamida. ¹H RMN (CDCl₃, 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). MS(ESI): MH⁺ = 265,9, t_R HPLC = 7,24, 7,58 min (E/Z = 5,5:1).

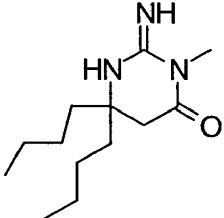
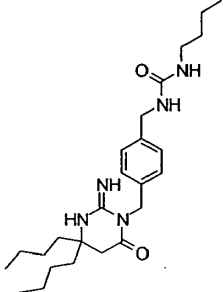
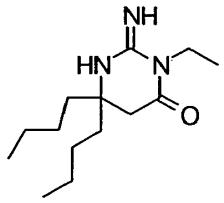
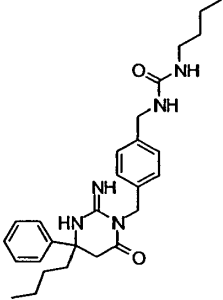
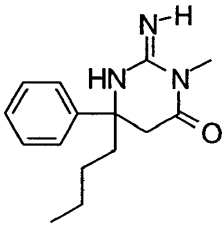
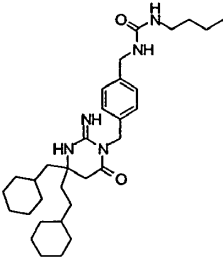
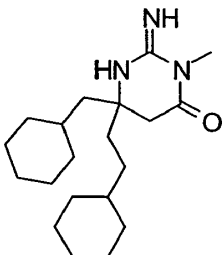
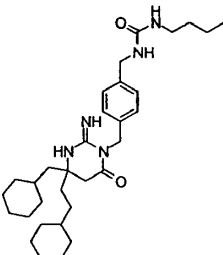
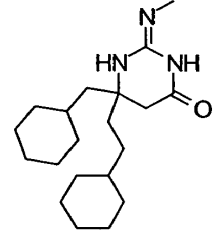
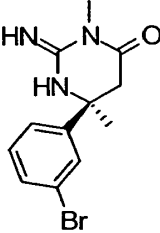
A una solución de acetato de metilo (0,6 ml, 6,9 mmol, 2 equiv.) en THF (5 ml) se añadió gota a gota LDA (2 M en heptano/THF, 3,4 ml, 6,9 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de CITi(Oi-Pr)₃ (1,8 ml, 7,6 mmol, 2,2 equiv.) en THF (5 ml). Después de agitar durante 30 min más, se añadió gota a gota una solución de (R)-2-metil-N-(1-fenilpentilideno)propano-2-sulfinamida (0,9 g, 3,4 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y el análisis por TLC no mostró material de partida restante. se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 equiv.) y la suspensión se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml) y se agitó durante 10 min. Después, la mezcla se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 1,1 g de un aceite de color pardo. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 50 %/hexanos como eluyente dio 0,8 g (76 %) de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3-fenilheptanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,15-7,07 (m, 5H), 3,35 (s, 1 H), 3,19 (dd, J = 16, 5,6 Hz, 1 H), 3,01 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1 H), 2,07 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 4H), 1,17 (s, 9H), 0,89 (m, 3H). MS(ESI): MH⁺ = 339,9, t_R HPLC = 7,50, 7,6 min (E/Z = 1,5:1).

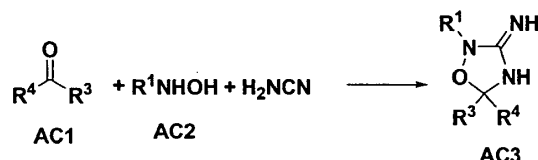
A una solución de 3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3-fenilheptanoato de metilo (0,4 g, 1,1 mmol) en 12 ml de MeOH se le añadieron 16 ml de HCl 4 N/dioxano. Después de agitar durante 30 min, los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (6 ml), se agitó durante 5 min, y se evaporó de nuevo para proporcionar 0,30 g (97 %) de **AB2** ($R^6 = \text{Ph}$, $R^7 = n\text{-Bu}$) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,01 (s a, 2H), 7,37-7,12 (m, 5H), 3,64 (m, 1 H), 3,54 (s, 3H), 3,31 (m, 1 H), 2,09 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,1 (m, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,7 (m, 3H). MS(ESI): MH⁺ = 235,9, t_R HPLC = 4,72 min.

Método AB, Etapa 2:

El tratamiento del compuesto **AB2** ($R^6 = \text{Ph}$, $R^7 = n\text{-butilo}$) con tiofosgeno en CH₂Cl₂ en presencia de NaHCO₃ acuoso a 0 °C genera isotiocianato **AB3** ($R^6 = \text{Ph}$, $R^7 = n\text{-butilo}$) que se convirtió en el producto final usando un método similar al Método A Etapa 2 y el Método A Etapa 3 para dar el producto **AB5** ($R^6 = \text{Ph}$, $R^7 = n\text{-butilo}$, $R^1 = \text{Me}$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,4 (s a, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 3,23 (dd, J = 16, 5,6 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3H), 2,8 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1 H), 2,49 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,1-1,0 (m, 4H), 0,99 (m, 3H). MS(ESI): MH⁺ = 260,2, t_R HPLC = 5,09 min.

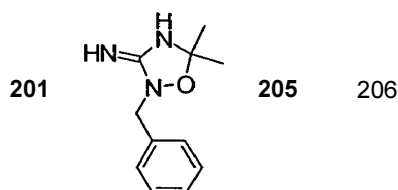
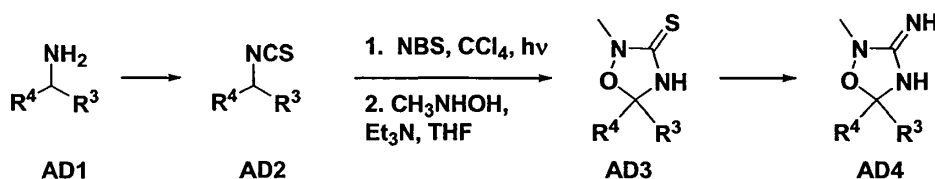
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
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

**Método AC**

La síntesis se adaptó a partir de un procedimiento de Hull, R. y col, J. Chem. Soc. 1963, 6028-6033. Por lo tanto, a una solución de **AC2** (R^1 = Bencilo) (0,72 g, 5,9 mmol) en **AC1** (R^4 = Me, R^3 = Me) (1,4 ml) se le añadió una solución acuosa al 50 % de cianamida (0,31 ml, 8,0 mmol). La reacción se calentó con agitación a reflujo ($\sim 40^\circ\text{C}$) durante 0,5 h, después se enfrió a 25°C y se agitó durante 16 h más. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre éter y H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando CH_3OH al 5-10 %/ CH_2Cl_2 como eluyente seguido de HPLC preparativa de fase inversa para dar 0,15 g (8,0 %) de **AC3** (R^1 = bencilo, R^4 = Me y R^3 = Me) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CH_3OH , 300 MHz): δ 7,35-7,33 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 1,46 (s, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157,8, 135,6, 129,1, 128,5, 127,9, 104,2, 59,6, 28,8, MS (ESI) m/e 206,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
-----	------------	----	------------

**Método AD****Método AD, Etapa 1:**

Se preparó **AD2** (R^3 = Ph, R^4 = t Butilo) a partir de **AD1** usando un método similar al Método **AB**, etapa 2.

Método AD, Etapa 2:

La síntesis se adaptó a partir de un procedimiento de Hussein, A. Q. y col., Chem. Ber. 1979, 112, 1948-1955. Por lo tanto, a una mezcla de **AD2** (R^3 = Ph, R^4 = t erc-Butilo) (0,56 g, 2,7 mmol) y perlas de ebullición en CCl_4 (25 ml) se le añadió N -bromosuccinimida (0,49 g, 2,7 mmol). La mezcla se irradió con una fuente de luz de 200 vatios durante 1 h. La reacción se enfrió, el sólido se retiró por filtración y los volátiles se retiraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %/ hexano dio 0,57 g (73 %) de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropil)benceno en forma de un polvo beige. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,63-7,61 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 1,17 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 139,1, 129,0, 128,9, 128,6, 127,5, 91,2, 45,6, 26,6, MS (ESI) m/e 284,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A una solución de 1-(1-bromo-1-isotiocianato-2,2-dimetilpropil)benceno (0,13 g, 0,47 mmol) y la sal clorhidrato de N -metilhidroxilamina (0,047 g, 0,57 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (0,18 ml, 1,32 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna usando CH₃OH/CH₂Cl₂ como eluyente para dar 0,050 g (42 %) de **AD3** (R³ = Ph, R⁴ = terc-Butilo) en forma de un sólido vítreo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35-7,26 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,0 (s, 9H); MS (ESI) *m/e* 251,1 (M+H)⁺.

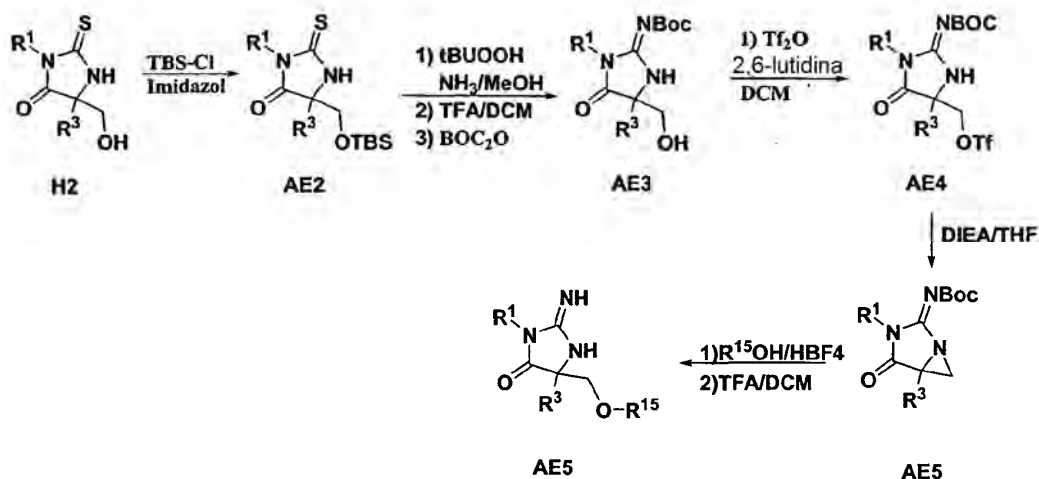
5 Método AD, Etapa 3:

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
202		213	214	204		309	310
203		233	234				

15 Método AE



20 Método AE; Etapa 1:

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

Método AE, Etapa 2:

AE2 (R¹ = Me, R³ = ciclohexilmetilo; 12 gramos en bruto) se convirtió en iminohidantoína usando condiciones similares al Método A Etapa 3, que posteriormente se trató con TFA al 75 % en DCM a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó al vacío para dar 13,6 g de un producto que se hizo reaccionar con Boc anhídrido para dar 5,8 g **AE3** (R¹ = Me, R³ = ciclohexilmetilo) después de la purificación en columna.

Método AE, Etapa 3:

AE4 ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (8,2 g) se obtuvo a partir de **AE3** (5,8 g) de acuerdo con la etapa 4 del método H.

Método AE, Etapa 4:

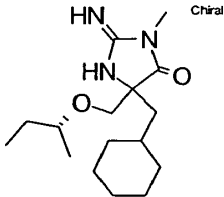
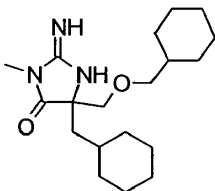
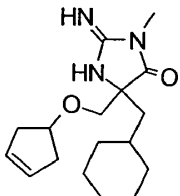
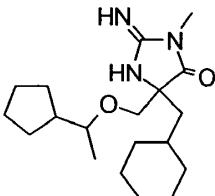
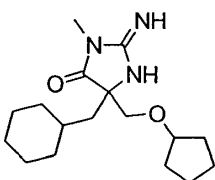
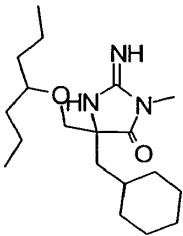
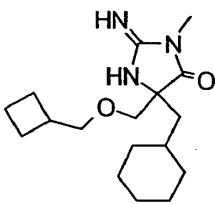
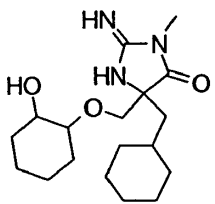
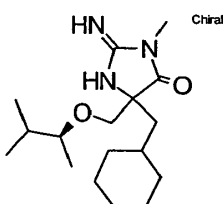
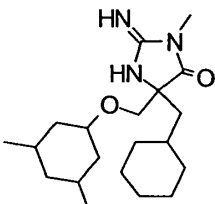
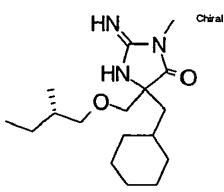
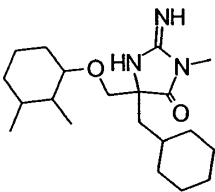
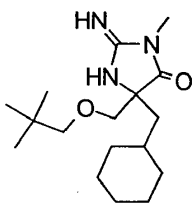
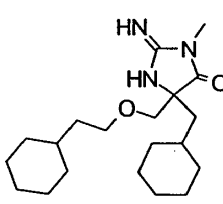
A una solución de **AE4** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) ((3,95 g, 8,38 mmol) en THF anhidro (98 ml) se le añadió diisopropiletilamina (7 ml, 40 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de N_2 (gas) a temperatura ambiente. Después de 5,5 h, la reacción se concentró y el material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

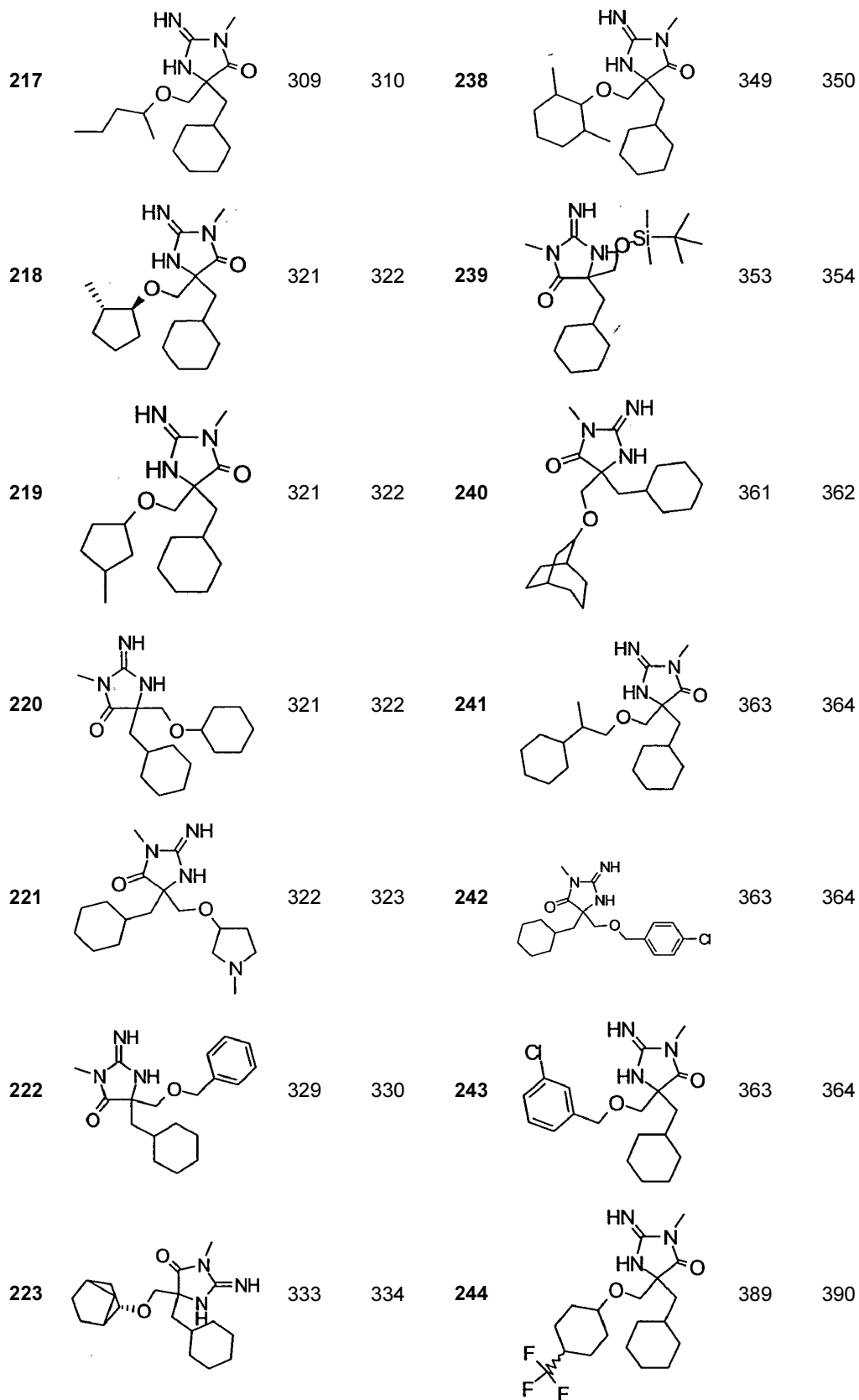
Método AE, Etapa 4:

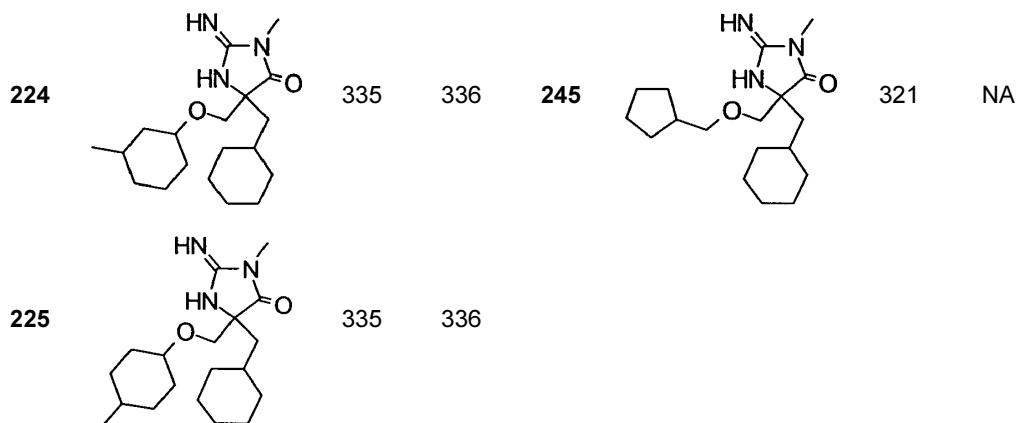
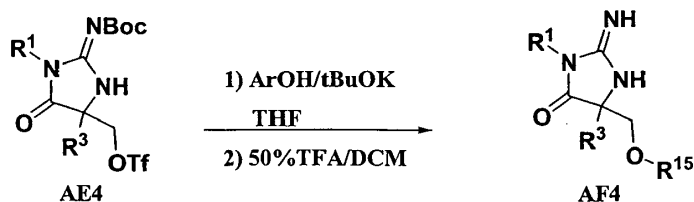
A una solución de R^{15}OH ($\text{R}^{15} = \text{ciclobutilo}$) (10 μl) y HBF_4 (1 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (0,5 ml) se le añadió una solución de **AE5** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (20 mg, 0,062 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml). La reacción se agitó durante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

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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

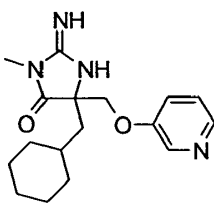
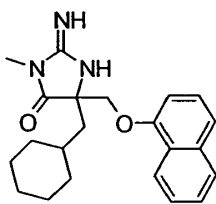
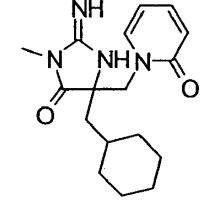
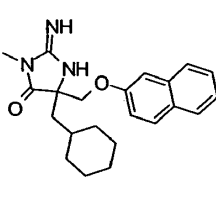
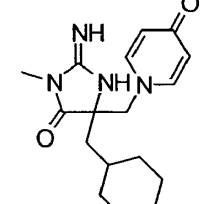
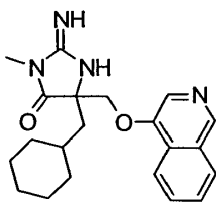
210		295	296	231		335	336
211		305	306	232		335	336
212		307	308	233		337	338
213		307	308	234		337	338
214		309	310	235		349	350
215		309	310	236		349	350
216		309	310	237		349	350

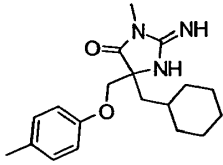
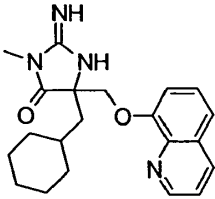
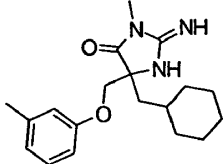
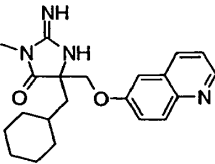
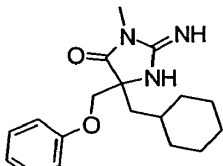
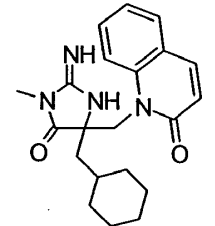
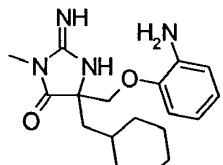
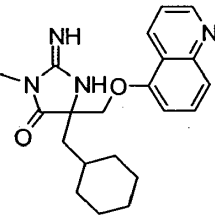
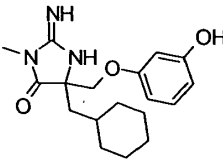
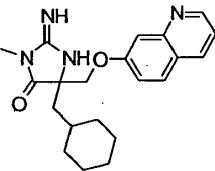
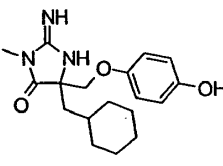
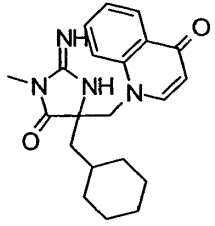
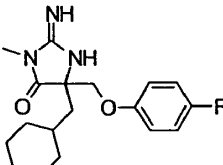
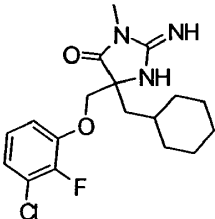


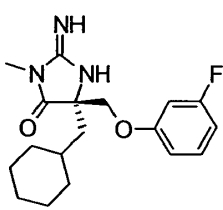
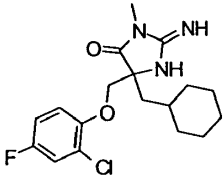
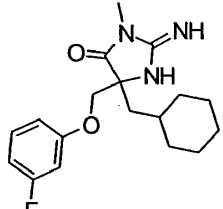
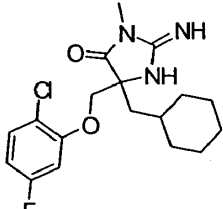
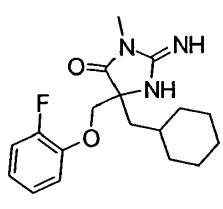
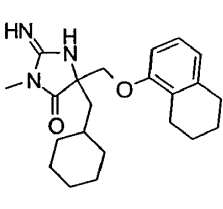
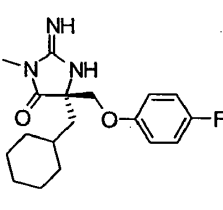
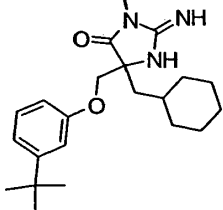
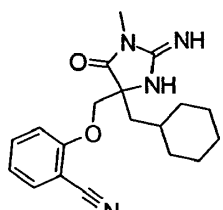
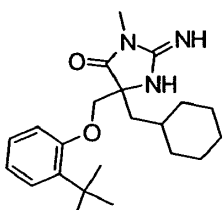
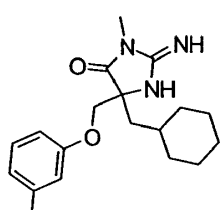
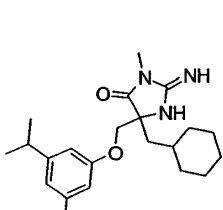
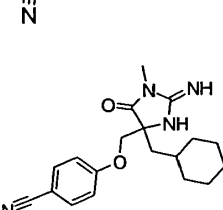
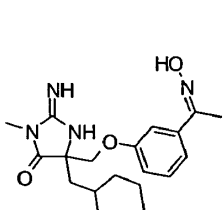
**Método AF**

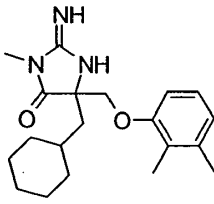
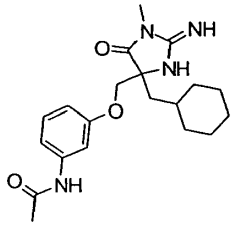
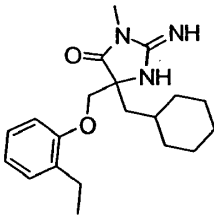
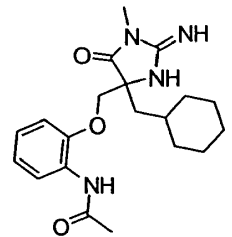
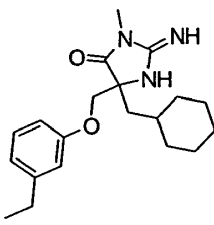
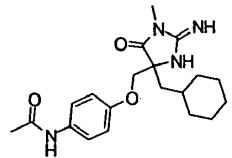
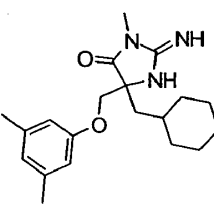
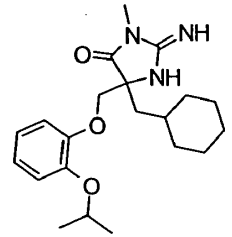
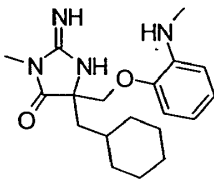
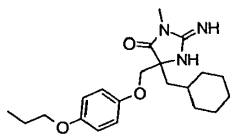
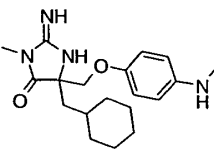
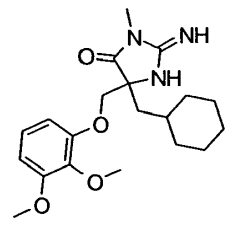
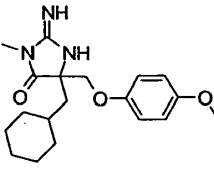
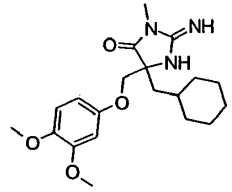
5 A una solución de tBuOK (9,5 mg, 0,0848 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro se le añadió ArOH (Ar = m-Clorofenilo) (13 µl, 0,1273 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro seguido de la adición de **AE4** (R¹ = Me, R³ = ciclohexilmetilo) (20 mg, 0,0424 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó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

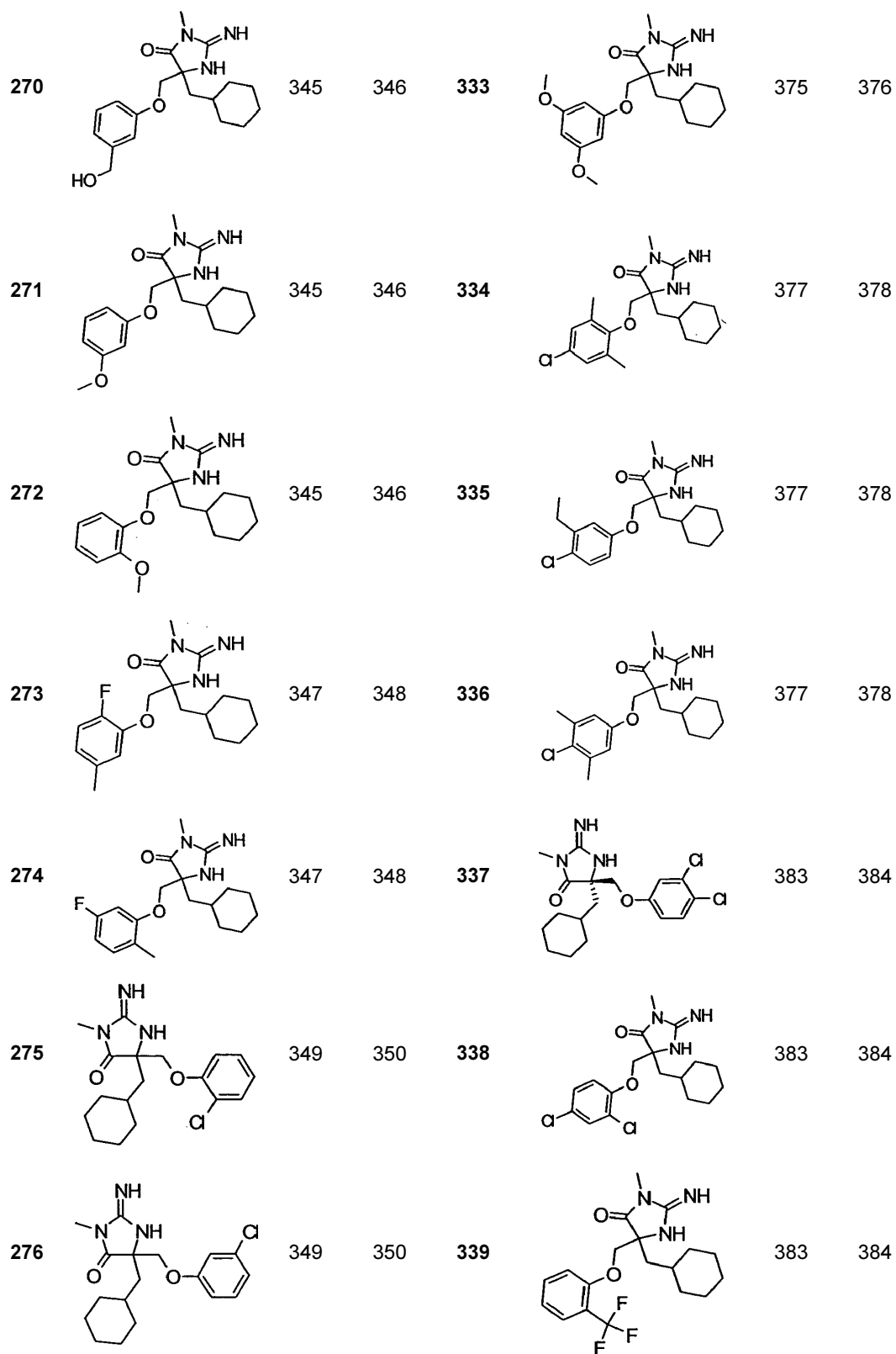
15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

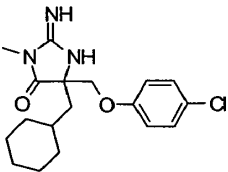
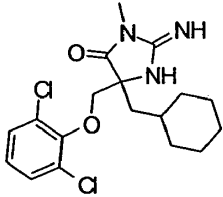
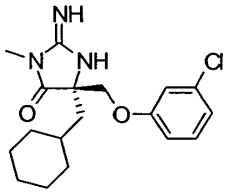
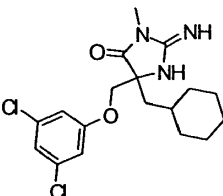
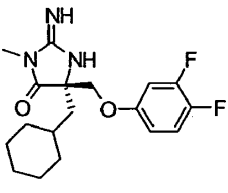
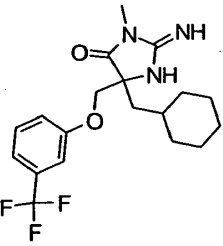
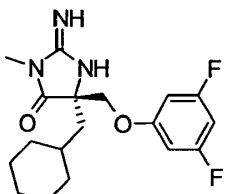
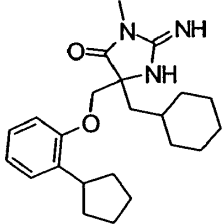
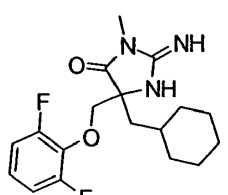
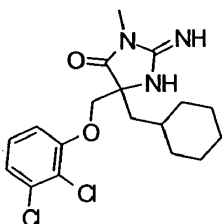
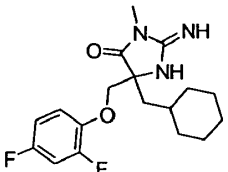
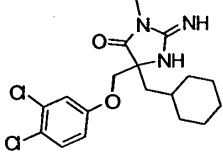
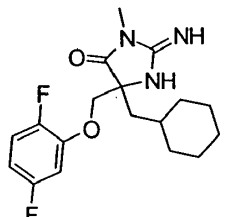
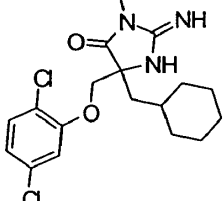
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
246		316	317	309		365	366
247		316	317	310		365	366
248		316	317	311		366	367

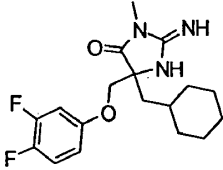
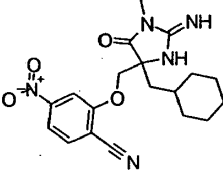
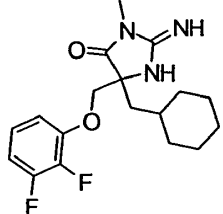
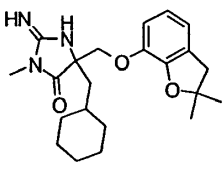
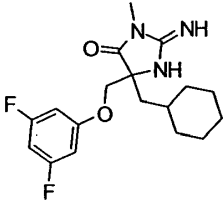
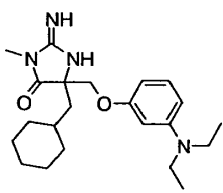
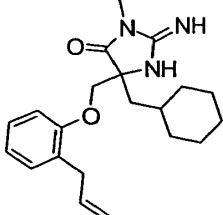
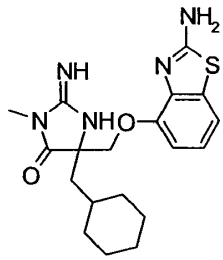
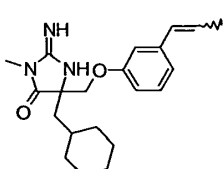
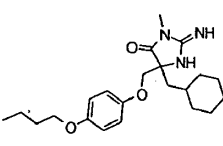
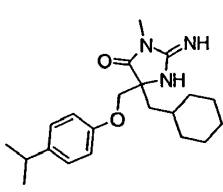
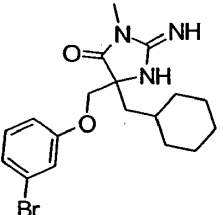
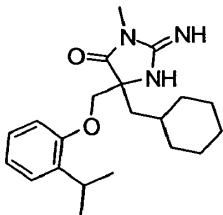
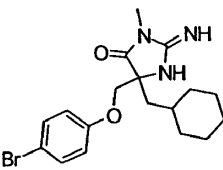
249		329	330	312		366	367
250		329	330	313		366	367
251		329	330	314		366	367
252		330	331	315		366	367
253		331	332	316		366	367
254		331	332	317		366	367
255		333	334	318		367	368

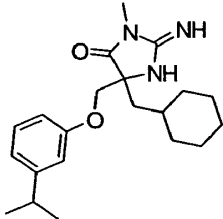
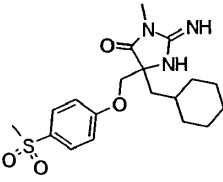
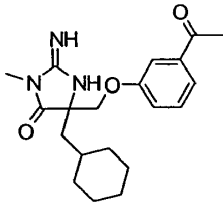
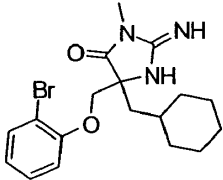
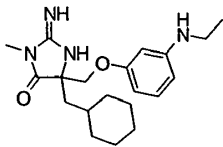
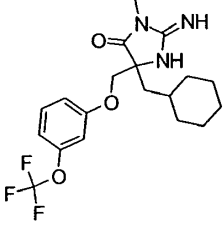
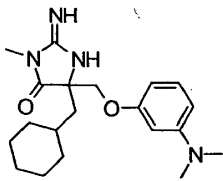
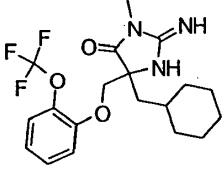
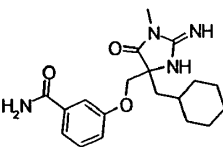
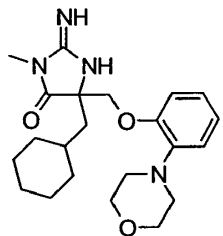
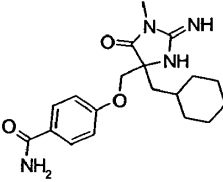
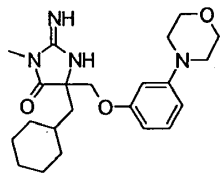
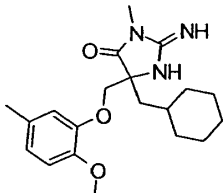
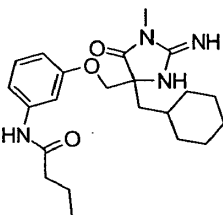
256		333	334	319		367	368
257		333	334	320		367	368
258		333	334	321		369	370
259		333	334	322		371	372
260		340	341	323		371	372
261		340	341	324		371	372
262		340	341	325		372	373

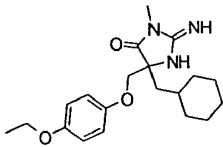
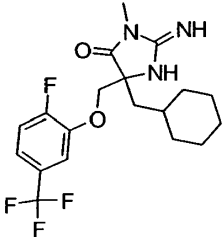
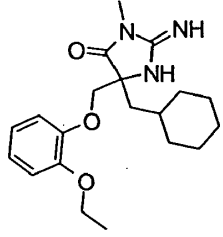
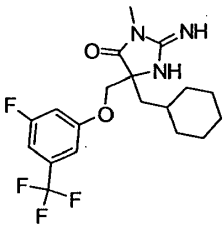
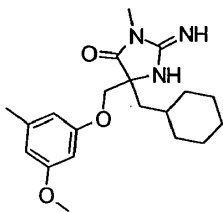
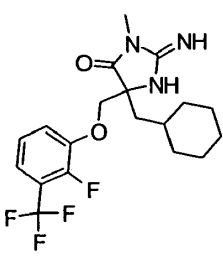
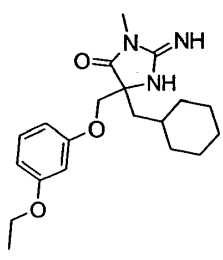
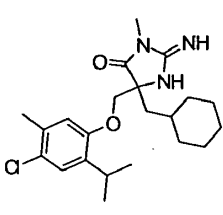
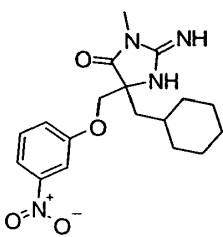
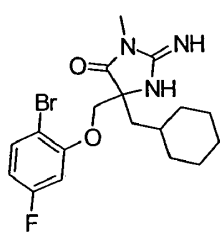
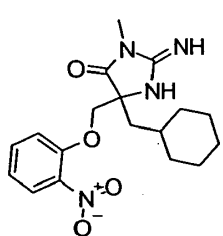
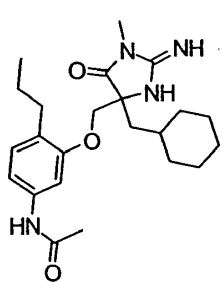
263		343	344	326		372	373
264		343	344	327		372	373
265		343	344	328		372	373
266		343	344	329		373	374
267		344	345	330		373	374
268		344	345	331		375	376
269		345	346	332		375	376

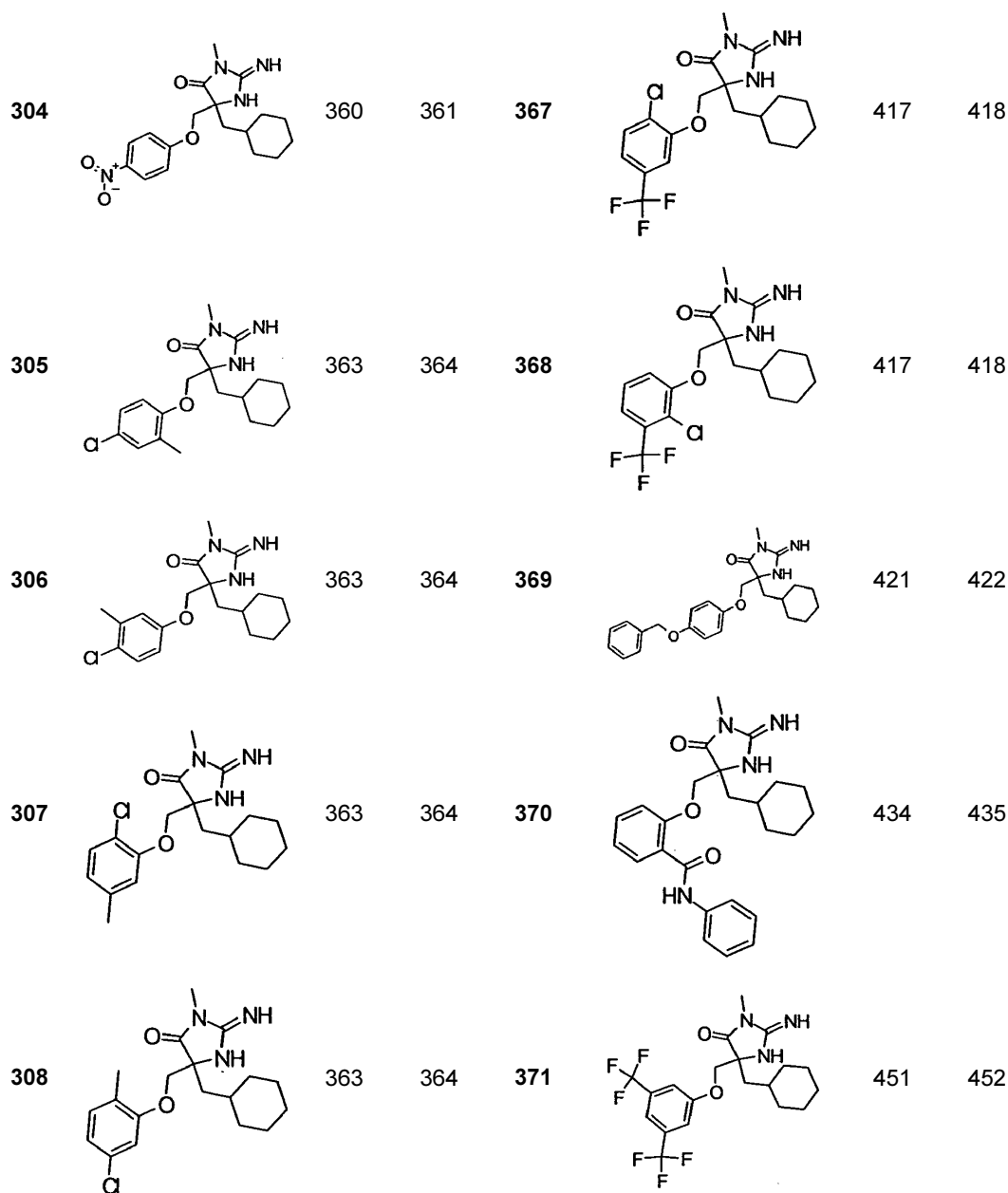
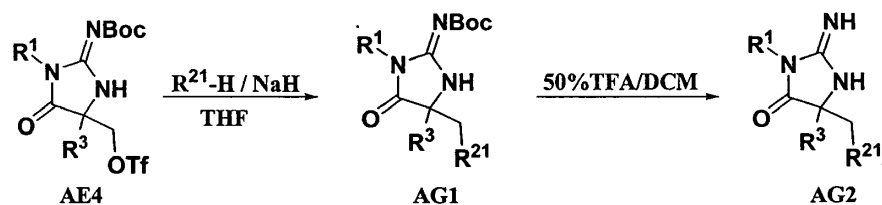


277		349	350	340		383	384
278		349	350	341		383	384
279		351	352	342		383	384
280		351	352	343		383	384
281		351	352	344		383	384
282		351	352	345		383	384
283		351	352	346		383	384

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
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
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
303		360	361	366		414	415

**Método AG**

5

Método AG, Etapa 1:

Se trató $\text{R}^{21}\text{-H}$ ($\text{R}^{21} = \text{PhS-}$) (33 μl , 0,318 mmol) con NaH (10,2 mg, 60 % en aceite mineral) en 0,5 ml de THF anhidro. Se añadió una solución de **AE4** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ciclohexilmetilo}$) (20 mg, 0,0424 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de repartirse entre éter y una solución saturada de NaHCO_3 agua. 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 producto en bruto se purificó sobre columna ultrarrápida con EtOAc/hexano para dar 9 mg de **AG1** ($\text{R}^{21} = \text{PhS-}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (rendimiento del

10

49,2 %).

Método AG, Etapa 2:

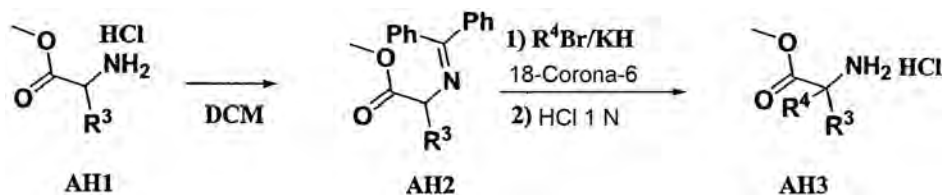
- 5 **AG1** ($R^{21}=\text{PhS-}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) se trató con TFA al 50 % de acuerdo con la Etapa 6 del método H para dar **AG2** ($R^{21}=\text{PhS-}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
372		315	316	374		337	338
373		331	332				

10

Método AH



15 Método AH, Etapa 1:

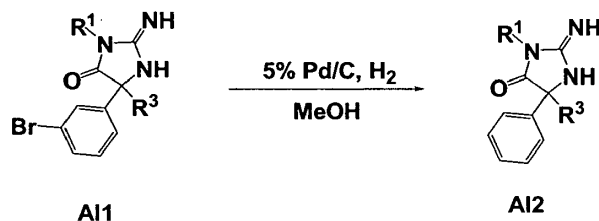
- Se añadió benzofenona imina (3,27 g, 18,04 mmol) a una suspensión de **AH1** ($R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (4 g, 18,04 mmol) en 65 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de N_2 antes de filtrar el sólido, y el disolvente se evaporó. El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

Método AH, Etapa 2:

- 25 Se añadió una solución de **AH2** ($R^3 = \text{ciclohexilmetilo}$) (1 g, 2,86 mmol) en 12 ml de THF anhidro a una suspensión de 18-corona-6 (0,76 g, 2,86 mmol) y KH al 30 % en aceite mineral (1,16 g, 8,58 mmol) en 4 ml de THF anhidro en una atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió en baño de hielo y después se añadió R^4Br ($\text{R}^4 = 3\text{-piridilmetilo}$, como una sal bromhidrato). La mezcla de reacción se agitó en baño de hielo durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h más antes de interrumpir la reacción con 2 ml de HOAc/THF/ H_2O (0,25:0,75:1). La mezcla se diluyó con 40 ml de EtOAc/ H_2O (1:1). La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera 3 veces y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El producto en bruto se purificó sobre columna ultrarrápida para dar 0,44 g (rendimiento del 35,14 %) del producto que se trató con HCl 1 N (2,2 ml, 2,22 mmol) en 3 ml de éter en baño de hielo seguido de agitación a t.a. durante una noche. La fase acuosa se evaporó y se purificó sobre columna de fase inversa C-18 para dar 0,22 g (rendimiento del 66 %) de **AH3** ($\text{R}^4 = 3\text{-piridilmetilo}$; $\text{R}^3 = \text{ciclohexilmetilo}$).

35

Método A1

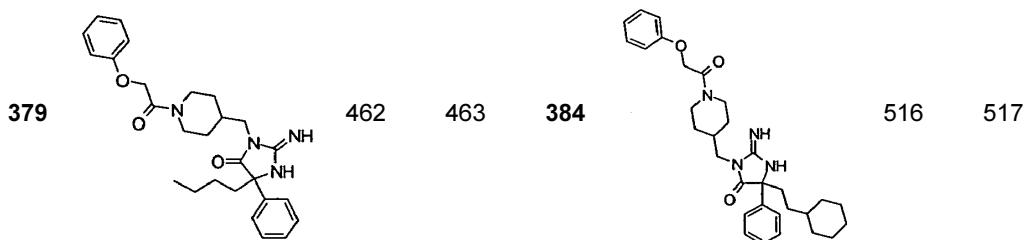


- 5 A una solución del compuesto **A11** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-Bu}$) (34 mg, 0,105 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (5 mg). La mezcla se mantuvo en un globo de H_2 durante 1 h. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto. Este residuo se purificó por RP HPLC para conseguir el compuesto **A12** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-Bu}$) (25 mg, 100 %). PM observado (M+H) 246,1; masa exacta 245,15. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,59$ (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

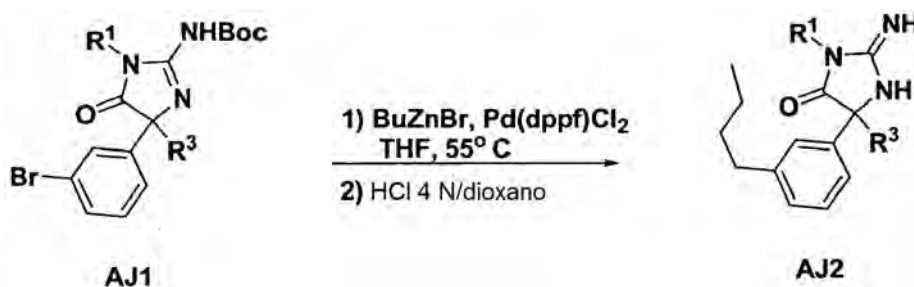
10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
375		283	284	380		463	464
376		285	286	381		487	488
377		299	300	382		489	490
378		450	451	383		503	504



Método AJ

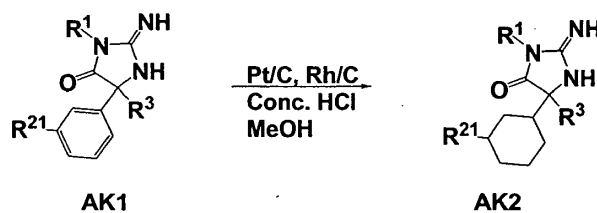


A una mezcla del compuesto **AJ1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-Bu}$) (70 mg, 0,165 mmol) y bromuro de butilcinc (1,32 ml, 0,6 mmol) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 . La mezcla se desgasificó, se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 1 día. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por RP HPLC para obtener el producto que después se trató con HCl 4 N/dioxano durante 30 min para dar el compuesto **AJ2** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-Bu}$) (12 mg, 25 %). PM observado (M+H) 302,1; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,32$ (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).

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
386		518	519	385		301	302

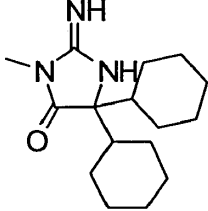
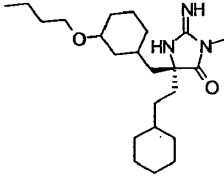
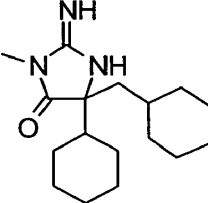
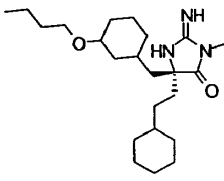
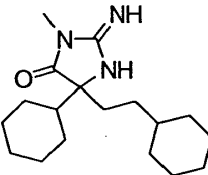
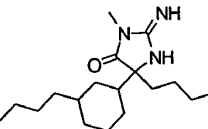
Método AK



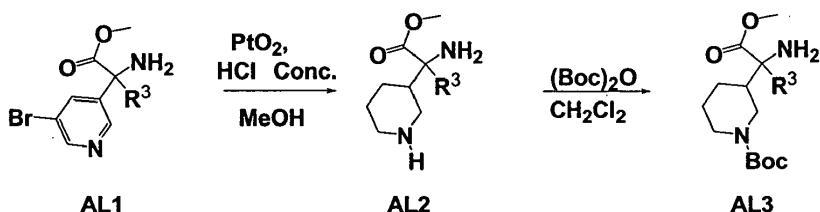
A una solución de **AK1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-Butilo}$, $R^{21} = n\text{-Bu}$) (9 mg, 0,03 mmol) en metanol (1 ml) se le añadieron Pt al 5 %/C (5 mg), Rh/C (5 mg) y HCl conc. (0,05 ml). La mezcla se mantuvo en una atmósfera de H_2 (344,74 kPa

(50 psi)) durante 2 días. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró para obtener el compuesto **AK2** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = n\text{-butilo}$, $R^{21} = n\text{-Bu}$) PM observado (M+H) 308,1. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): $\delta = 3,16$ (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,26 (m, 16H), 0,88 (m, 6H).

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
387		277	278	391		391	392
388		291	292	392		391	392
389		305	306				
390		307	308				

Método AL



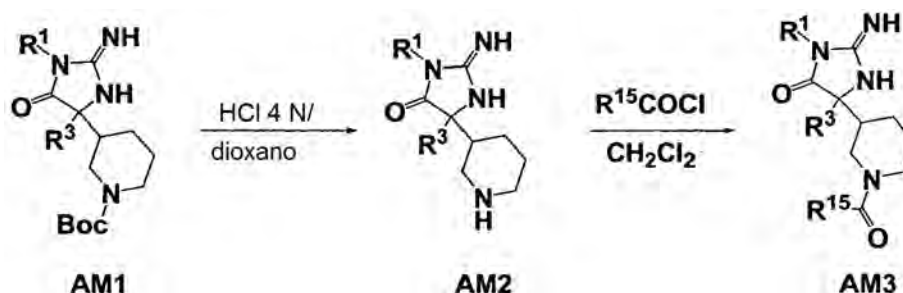
Método AL, Etapa 1:

A una solución del compuesto **AL1** ($R^3 = n\text{-Bu}$) (418 mg, 1,39 mmol) en metanol (8 ml) se le añadieron PtO_2 (40 mg) y HCl conc. (0,4 ml). La mezcla se hidrogenó (344,74 kPa (50 psi)) durante 1 día. Después de la filtración del catalizador, el filtrado se concentró. El residuo en bruto se basificó a pH = 11-12 en NaOH 1 N. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el compuesto **AL2** ($R^3 = n\text{-Bu}$) (316 mg, 100 %).

Método AL, Etapa 2:

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

Método AM



5 Método AM, Etapa 1:

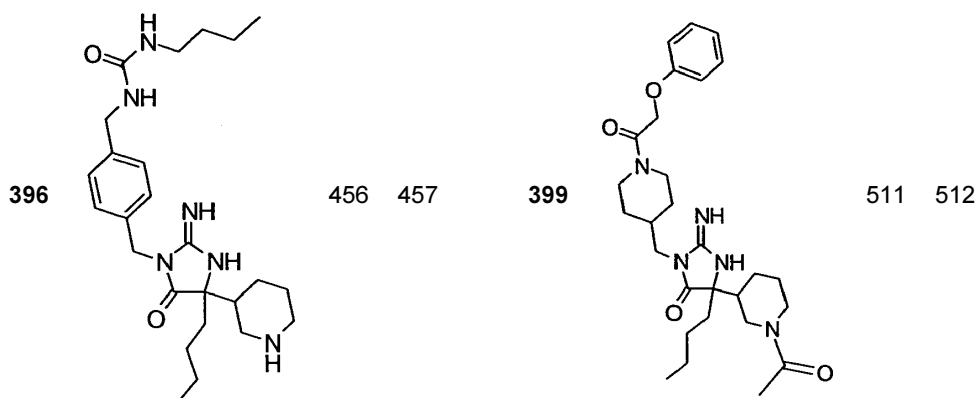
El compuesto **AM1** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{n-Butilo}$) se trató con HCl 4 N en dioxano durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener el compuesto **AM2** en forma de una sal HCl ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{n-Butilo}$). PM observado (M+H) 470,1; ^1H RMN (CD_3OD): $\delta = 7,28$ (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 4,56 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 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, 1 H), 2,12-1,62 (m, 8H), 1,35 (m, 6H), 1,12 (m, 1 H), 0,91 (m, 3H).

Método AM, Etapa 2:

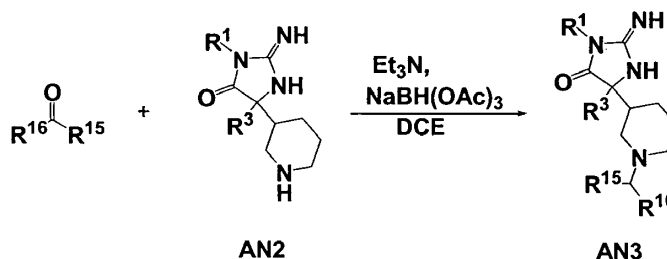
A una solución del compuesto **AM2** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{n-Butilo}$) (32 mg, 0,068 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (5 μl , 0,072 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. Después se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se secó,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

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
394		252	253	397		469	470
395		252	253	398		498	499



Método AN

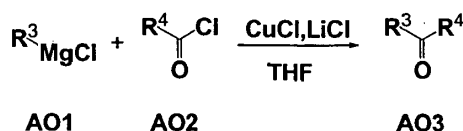


5 A una solución del compuesto **AN2** (R^1 = 4-N-(α -fenoxiacetil)piperidinilmetilo, R^3 = n-Butilo) (28 mg, 0,06 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadieron butiraldehído (5,3 μ l, 0,06 mmol), trietilamina (8,4 μ l, 0,06 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18 mg, 0,084 mmol). La mezcla se agitó durante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

15 El siguiente compuesto se sintetizó usando un método similar:

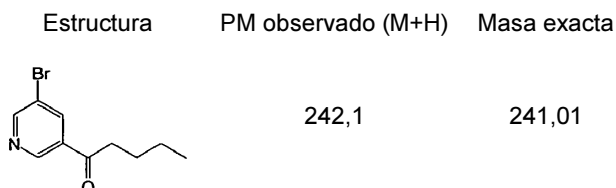
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
400		308	309	402		525	526
401		308	309				

Método AO

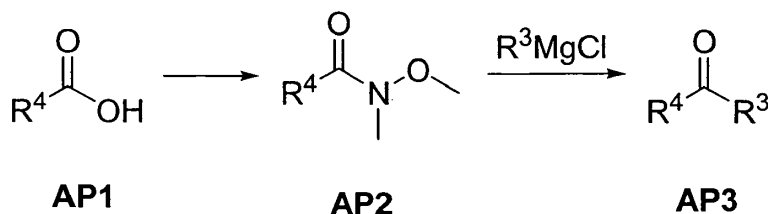


Una mezcla de cloruro de cobre (2,06 g, 20,8 mmol) y cloruro de litio (1,76 g, 41,6 mmol) en 100 ml de THF se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió gradualmente una solución 2,0 M de **AO1** ($R^3 = n$ -butilo) (10 ml, 20 mmol). La reacción se calentó hasta -60 °C, y se inyectó **AO2** ($R^4 = m$ -Br-Ph) (2,9 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 15 minutos y después se calentó rápidamente hasta TA eliminando el baño de hielo seco. La reacción se interrumpió con agua y NaHCO_3 sat. Después de la adición de éter dietílico, se formó demasiado precipitado y se filtró. A partir del filtrado bifásico, la capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/hexano) para obtener la cetona **A03** ($R^4 = m$ -BrPh, $R^3 = n$ -Bu) (3,93 g, 82 %). PM observado (M+H) 241,1; masa exacta 240,01. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,07$ (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 2,94 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,71 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Las siguientes cetonas se fabricaron de acuerdo con el Método 9:



Método AP



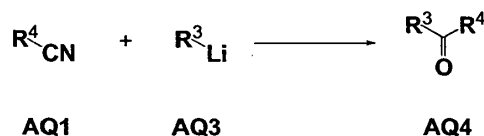
Método AP, Etapa 1:

A una solución de **AP1** ($R^4 = 3$ -Bromofenilo) (5 g, 25 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,56 g, 26,25 mmol) y 4-metilmorfolina (2,95 ml, 26,25 mmol). Después, se añadió en porciones EDCI (5,04 g, 26,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se inactivó con HCl 1 N (60 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar la amida de Weinreb **AP2** ($R^4 = m$ -BromoFenilo) (5,96 g, 98 %). PM observado (M+H) 244,1; masa exacta 243,99. ^1H RMN (CDCl_3): $\delta = 7,78$ (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.

Método AP, Etapa 2:

A una suspensión de limaduras de magnesio (1,19 g, 48,8 mmol) en 30 ml de THF se le añadió gota a gota una solución de R^3Br ($\text{R}^3 =$ ciclohexiletilo) (5,73 ml, 36,6 mmol) 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 calentamiento. Se añadió gota a gota el resto de la solución de bromuro. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y después se enfrió a 0 °C, y se añadió **AP2** ($R^4 = m$ -BromoFenilo) (5,96 g, 24,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y después se inactivó con HCl 1 N hasta que no quedó Mg(0) residual. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 15 %/hexano) para obtener la cetona **AP3** ($R^4 = m$ -BromoFenilo, $\text{R}^3 =$ Ciclohexiletilo) (8,06 g, 100 %). PM observado (M+H) 295,2; masa exacta 294,06. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,18$ (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 2,94 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 1,70 (m, 9H), 1,63 (m, 4H).

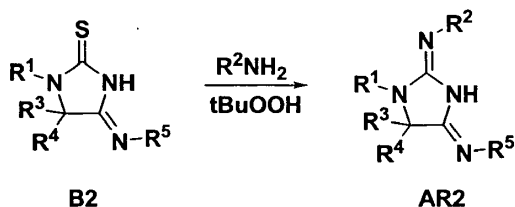
Método AQ



A una solución a -78 °C de **AQ1** ($R^4 =$ ciclopropilo) (2,55 g, 38,0 mmol) en éter dietílico (100 ml) se le añadió **AQ3** ($\text{R}^3 = n$ -Bu) (38 ml, 1,5 M en hexanos, 57 mmol). Después de 45 min, el baño de refrigeración se retiró. Después de 3 h a TA, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua y después se diluyó adicionalmente con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). 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, CH_2Cl_2 al 0 % $\rightarrow$ 100 %/hexanos) para proporcionar la cetona deseada **AQ4** (R^4 = ciclopropilo, R^3 = n-Butilo) (2,57 g, 20,4 mmol, 54 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 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).

5

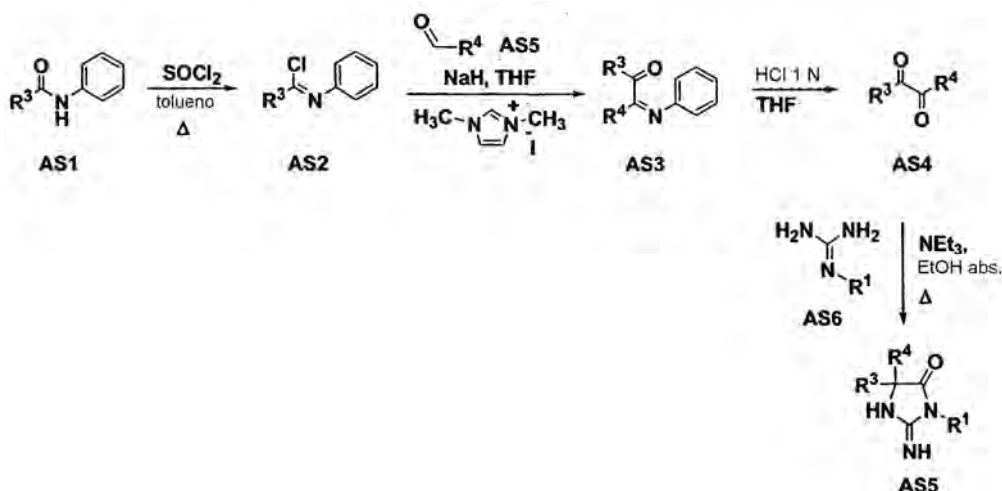
Método AR10 **Método AR:**

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

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
403		396	397	407		340	NA
404		354	NA	408		382	NA
405		477	NA	409		446	NA
406		460	NA				

Método AS



5 Método AS, Etapa 1:

A una mezcla de **AS1** ($R^3 = \text{Ph}$) (3,94 g) en tolueno (10 ml) se le 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 una noche a ta antes de concentrarse al vacío. Se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío de nuevo. La mezcla de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 , se añadió bicarbonato sódico sólido, se filtró y después la solución de CH_2Cl_2 se concentró al vacío para dar **AS2** ($R^3 = \text{Ph}$).

Método AS, Etapa 2:

A **AS2** ($R^3 = \text{Ph}$) (0,645 g) y **AS5** ($R^4 = 4\text{-clorofenilo}$) (0,464 g), y yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (0,225 g) en THF anhidro (20 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % 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 seca se concentró al vacío para dar un residuo de color amarillo que se puso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con CH_2Cl_2 para dar **AS3** ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = p\text{-ClPh}$). (Miyashita, A., Matsuda, H., Hiagaskino, T., Chem. Pharm. Bull., 1992, 40 (10), 2627-2631).

Método AS, Etapa 3:

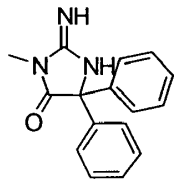
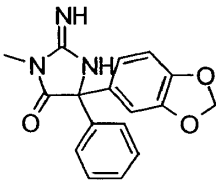
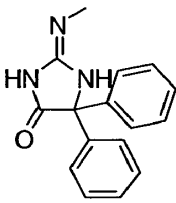
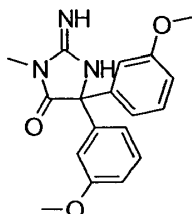
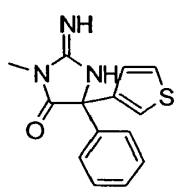
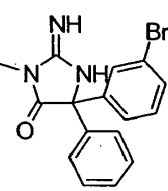
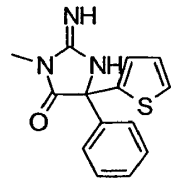
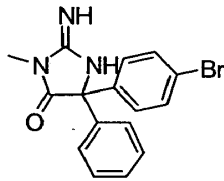
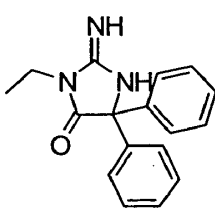
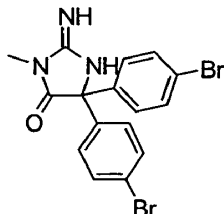
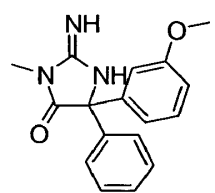
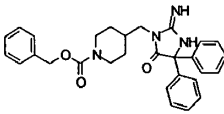
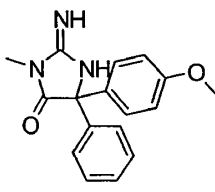
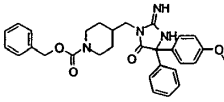
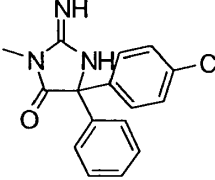
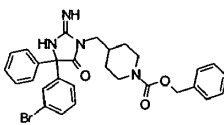
Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 1,5 ml) a **AS3** ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = p\text{-ClPh}$) en THF (10 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . El CH_2Cl_2 seco se concentró al vacío para dar un residuo que se puso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con 1:1 de CH_2Cl_2 :hexano para proporcionar **AS4** ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = p\text{-ClPh}$).

Método AS, Etapa 4:

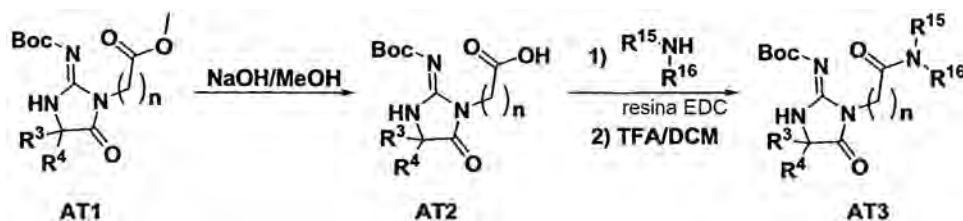
AS4 ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = p\text{-ClPh}$) (0,12 g) y metilguanidina, HCl (**AS6**, $R^1 = \text{Me}$) (0,055 g) se mezclaron en EtOH absoluto (5 ml) con trietilamina (0,2 ml) y después se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla resultante se concentró y después se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . El CH_2Cl_2 seco se concentró al vacío para dar un residuo que se puso sobre placas de gel de sílice preparativas y se eluyó con 9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH para proporcionar **AS5** ($R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = p\text{-ClPh}$ y $R^1 = \text{Me}$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
419		299	300				

411		265	266	420		309	310
412		265	266	421		325	326
413		271	272	422		343	344
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

Método AT



5 Método AT, Etapa 1:

10 **AT1**, preparado usando un método similar al Método H, Etapa 1, 2 y 3, ($n = 4$, $R^3 = R^4 = n\text{-Bu}$) (0,146 g) en MeOH (3 ml) y NaOH 1 N (0,727 ml) se agitaron durante una noche a ta. La mezcla se concentró y después se repartió en agua (pH ~ 3 , ajustado usando HCl conc.) y EtOAc. La capa EtOAc seca se concentró al vacío para proporcionar **AT2** ($n = 4$, $R^3 = R^4 = n\text{-Bu}$).

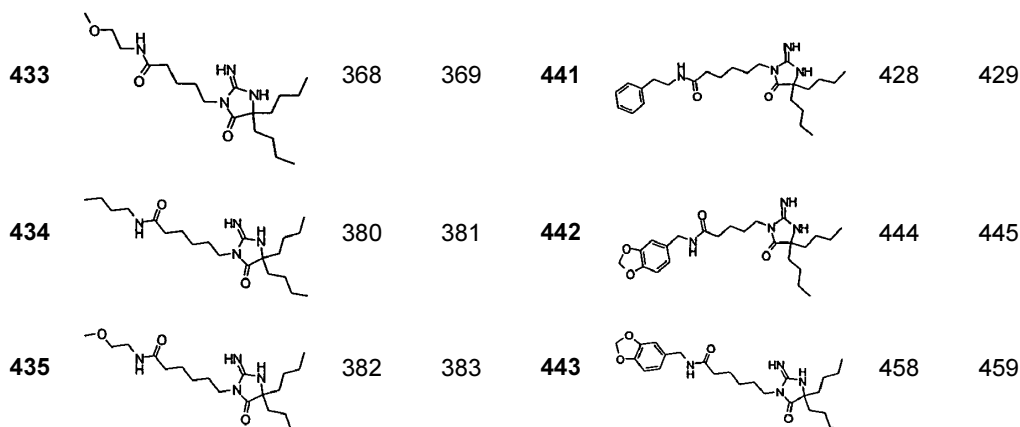
Método AT, Etapa 2:

15 El compuesto **AT2** ($n = 4$, $R^3 = R^4 = n\text{-Bu}$) (0,012 g) en MeCN (1 ml) se trató con resina EDC (0,12 g, 1,44 mmol/g), HOBT (0,004 g) en THF (1 ml), y *n*-butilamina ($R^{15} = \text{H}$, $R^{16} = n\text{-butilo}$) (0,007 ml). La reacción se realizó durante una noche a ta antes de añadir resina Argonaut PS-NCO (0,150 g), resina PS-poliamina (0,120 g) y THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con THF (2 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío antes de tratar el residuo con HCl 1 N en MeOH (1 ml) durante 4 h seguido de evaporación de disolvente para dar **AT3** ($n = 4$, $R^3 = R^4 = n\text{-Bu}$, $R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = n\text{-Butilo}$).

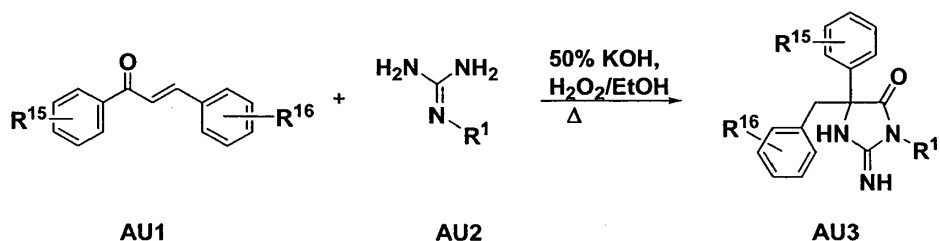
20

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
428		324	325	436		400	401
429		325	326	437		406	407
430		338	339	438		414	415
431		339	340	439		414	415
432		366	367	440		420	421



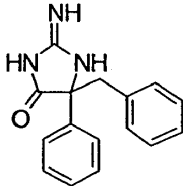
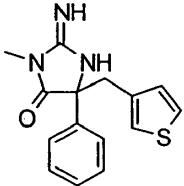
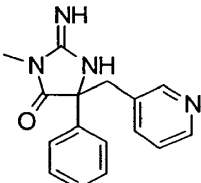
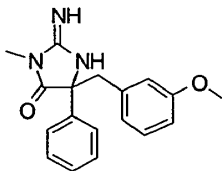
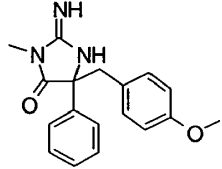
Método AU

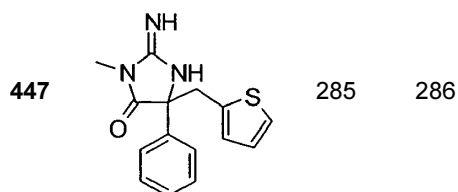
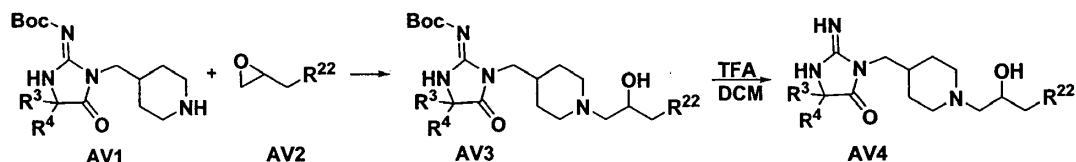


Se adaptó un procedimiento publicado (Varga, I.; Nagy, T.; Kovessi, I.; Benet-Buchholz, J.; Dormab, G.; Urge, L.; Darvas, F. *Tetrahedron*, 2003, (59) 655-662).

AU1 ($R^{15} = H$, $R^{16} = H$) (0,300 g), preparado de acuerdo con un 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; págs. 1034-1035), **AU2** (sal HCl, $R^1 = Me$) (0,237 g), KOH al 50 % (0,305 ml), H_2O_2 al 30 % (0,115 ml) y EtOH (4,6 ml) se calentaron en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica seca se concentró al vacío para dar un residuo que se puso sobre placas de gel de sílice preparativas eluyendo con 9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH para proporcionar **AU3** ($R^{15} = H$, $R^{16} = H$, $R^1 = Me$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
444		265	266	448		285	286
446		280	281	449		309	310
450				450		309	310

**Método AV**

5

Método AV, Etapa 1:

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

10

Método AV, Etapa 2:

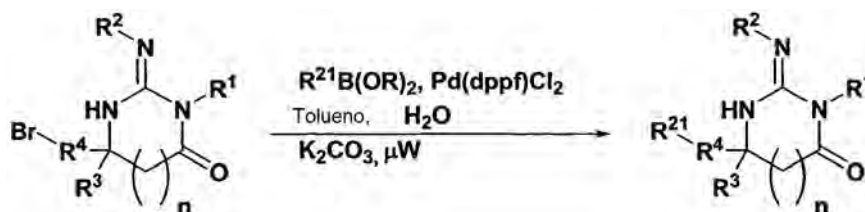
AV3 ($R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{i-Bu}$, $R^{22} = \text{OPh}$) en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 2 h, se concentró al vacío y se purificó por LCMS Prep. para proporcionar **AV4** ($R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{i-Bu}$, $R^{22} = \text{OPh}$).

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar.

N.º	Estructura	PM	m/e obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
451		378	379	453		416	417
452		396	397				

20

Método AW

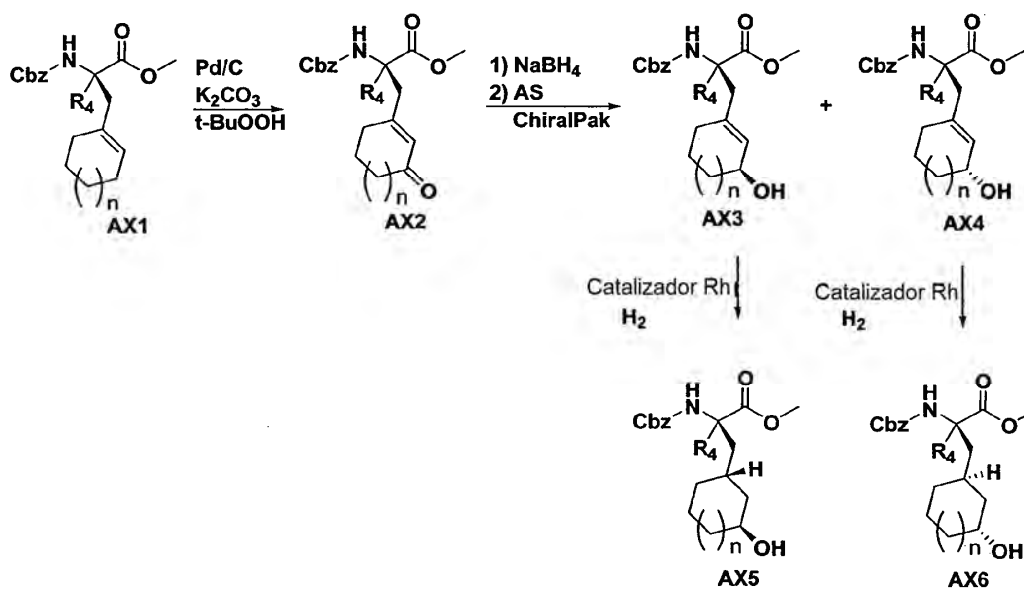
Se usó un método al Método U para esta transformación. Los siguientes compuestos se generaron usando métodos similares.

25

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
454		341	342	458		347	348
455		341	342	459		359	360
456		342	343	460		323	324
457		342	343	461		294	295

Método AX



Método AX, Etapa 1.

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

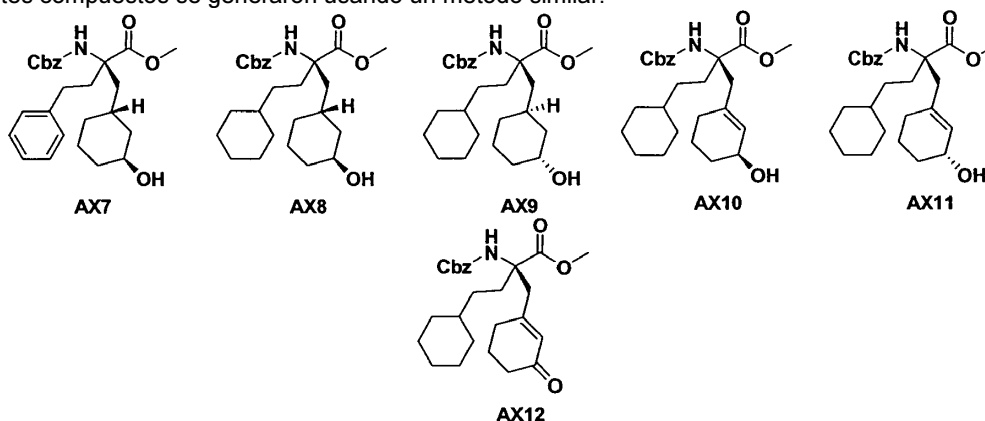
- 5 A una solución de 400 ml en DCM de **AX1** ($n = 1$, $R^4 =$ fenetilo) (52 gramos) en un baño de hielo se añadió 5 g de Pd/C (5 % p/p), 50 g de carbonato potásico y 100 ml de t-BuOOH anhidro. La mezcla se agitó en el aire durante una noche antes de diluirse con DCM y se lavó con agua. El residuo después de la eliminación del disolvente orgánico y el secado se sometió a cromatografía usando acetato de etilo/hexano para dar 25 g de **AX2** ($n = 1$, $R^4 =$ fenetilo).

10 **Método AX, Etapa 2.**

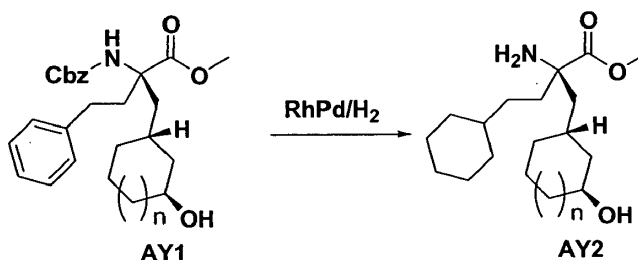
- Una solución de **AX2** (4,5 g, $n = 1$, $R^4 =$ fenetilo) en MeOH (50 ml) se trató con 0,4 g de borohidruro sódico y la reacción se agitó durante 30 min antes de retirar el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía para dar una mezcla de **AX3** ($n = 1$, $R^4 =$ fenetilo) y **AX4** ($n =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

Método AX, Etapa 3.

- 20 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 mmol) se hidrogenó a 379,21 kPa (55 psi) durante una noche. La reacción se concentró, y el aceite de color pardo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir **AX6** ($n = 1$, $R^4 =$ fenetilo) (1,7 g).
- 25 Los siguientes compuestos se generaron usando un método similar.

**Método AY**

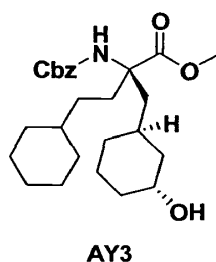
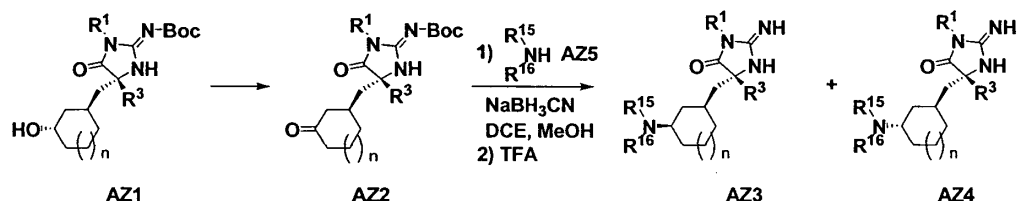
30



35

Una solución de **AY1** ($n = 1$; 1,5 g, 3,4 mmol), Rh al 5 %/C (1,5 g), Pd al 5 %/C (0,5 g) en AcOH (30 ml) se agitó en un aparato Parr a 379,21 kPa (55 psi) durante 18 horas. El recipiente se lavó abundantemente con N_2 , y la reacción se filtró a través de una capa de celite. Después de la concentración, se obtuvo **AY2** que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS m/e: 312,0 (M+H).

Se generó **AY3** usando un método similar.

**Método AZ****Método AZ, Etapa 1**

A una solución de **AZ1** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,441 g, 1,01 mmol), generada a partir de **AY2** usando el Método C y el Método H Etapa 3, en DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,880 g, 2,07 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con H_2O y se diluyó con EtOAc. Después de la eliminación de la fase orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para producir **AZ2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,408 g, 0,94 mmol, rendimiento del 93 %). MS m/e: 434,1 (M+H).

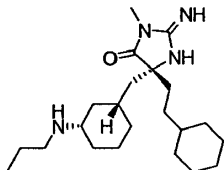
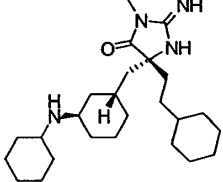
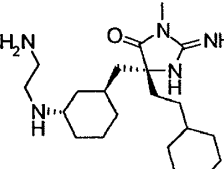
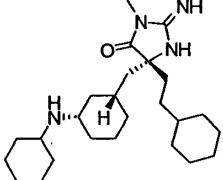
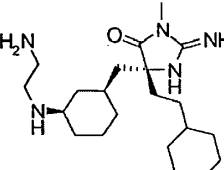
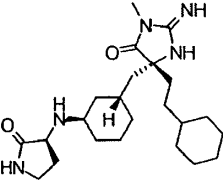
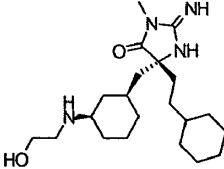
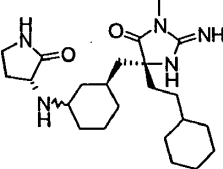
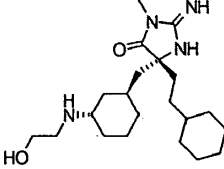
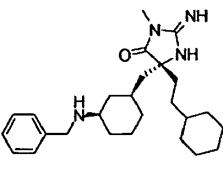
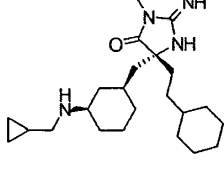
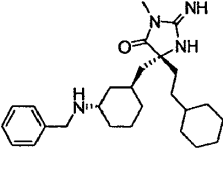
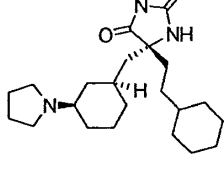
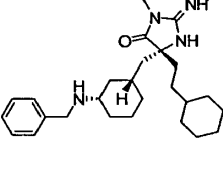
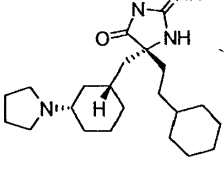
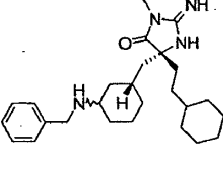
Método AZ Etapa 2:

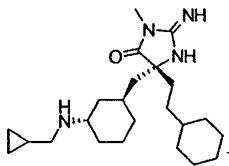
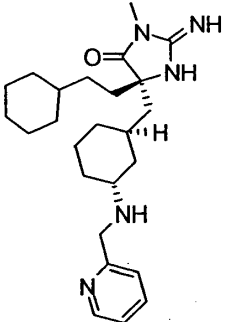
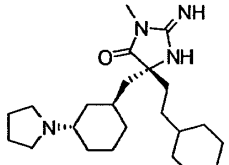
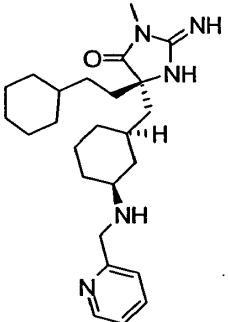
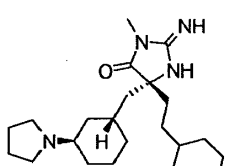
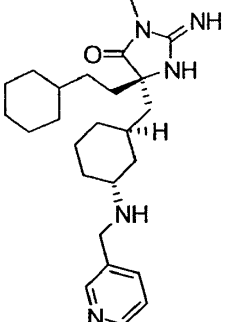
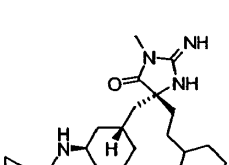
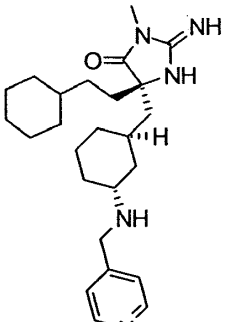
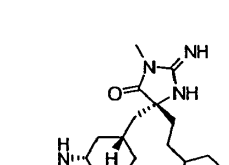
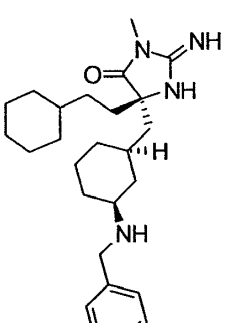
A una solución de **AZ2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-ciclohexiletilo}$) (0,011 g, 0,025 mmol) y **AZ5** ($R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = m\text{-piridilmetilo}$) (0,0067 ml, 0,066 mmol) en DCE (1,8 ml) y MeOH (0,2 ml) se le añadieron AcOH (4 gotas) y resina MP-cicanoborohidruro (0,095 g, 2,42 mmol/g). La reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con NH_3 7 N/MeOH, y la solución se filtró. Después de la concentración, el residuo se purificó por gel de sílice HPLC ($[(\text{NH}_3$ 7 N al 5 %/MeOH) al 0-4 %/MeOH]/(DCM al 50 %/hexanos) para formar la fracción 1 y la fracción 2 que, después de la eliminación del disolvente, se trataron con TFA al 20 % en DCM durante 3 h a t.a. para dar **AZ4** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-ciclohexiletilo}$, $R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = m\text{-piridilmetilo}$) (0,005 g, 0,009 mmol) y **AZ3** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-ciclohexiletilo}$, $R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = m\text{-piridilmetilo}$) (0,012 g, 0,022 mmol) respectivamente.

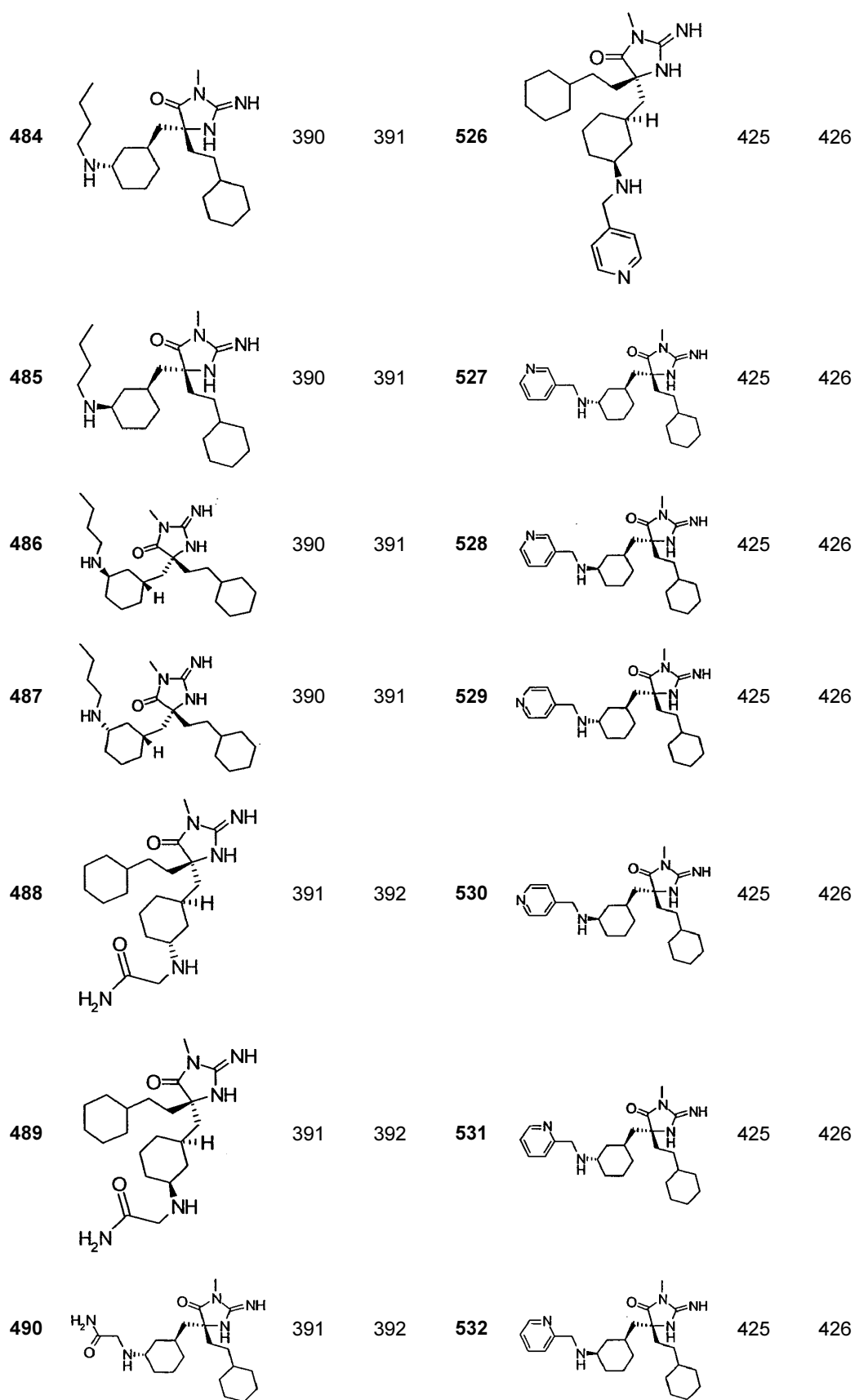
Los siguientes compuestos se generaron usando métodos similares:

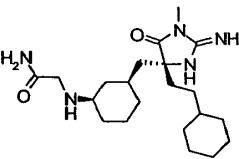
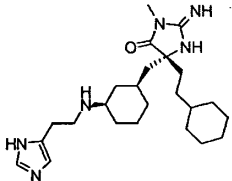
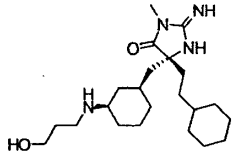
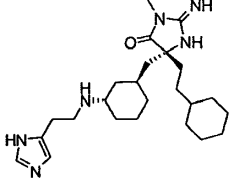
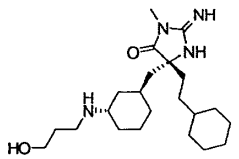
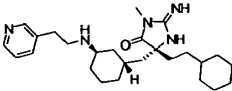
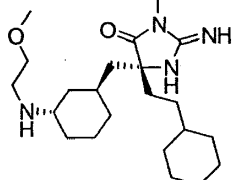
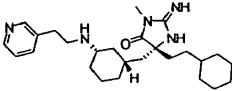
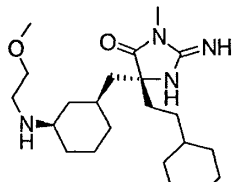
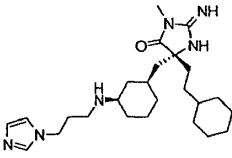
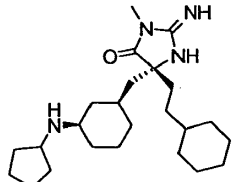
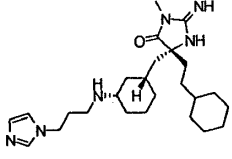
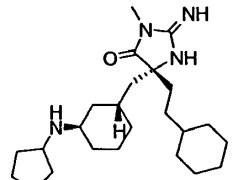
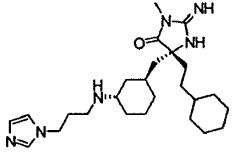
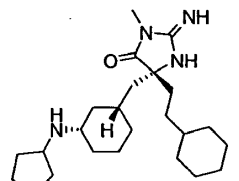
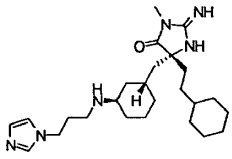
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
462		333	334	504		406	407
463		348	349	505		410	411

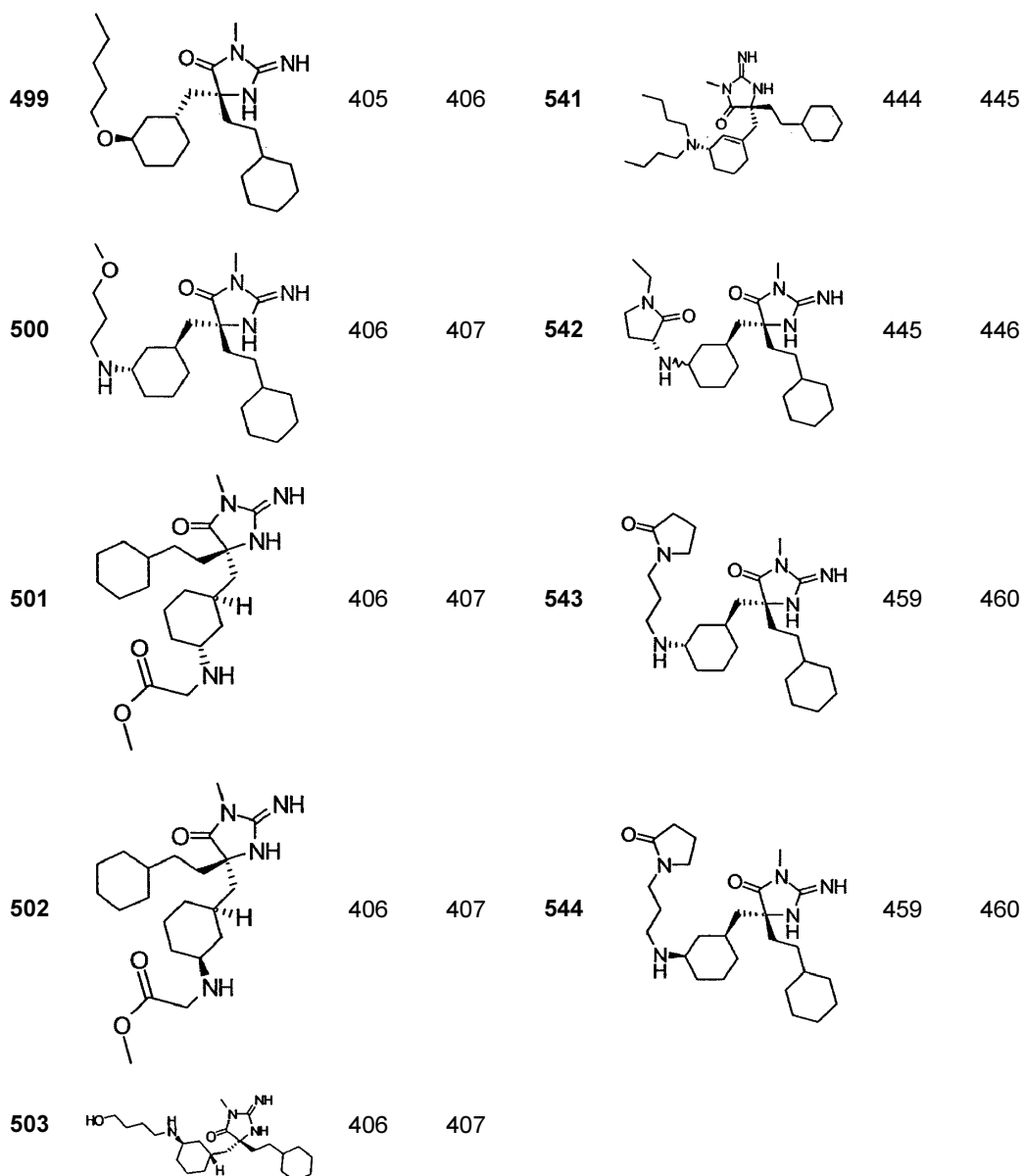
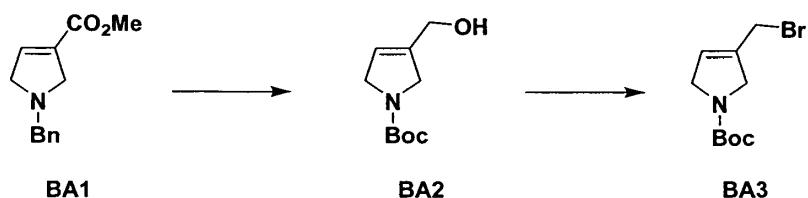
464		374	375	506		410	411
465		374	375	507		410	411
466		374	375	508		411	412
467		374	375	509		411	412
468		376	377	510		411	412
469		376	377	511		416	417
470		376	377	512		416	417

471		376	377	513		416	417
472		377	378	514		416	417
473		377	378	515		417	418
474		378	379	516		417	418
475		378	379	517		424	425
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
482		388	389	524		425	426
483		388	389	525		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
495		392	393	537		442	443
496		402	403	538		442	443
497		402	403	539		442	443
498		402	403	540		442	443

**Método BA**

5

Método BA, Etapa 1:

BA1, preparado de acuerdo con 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).

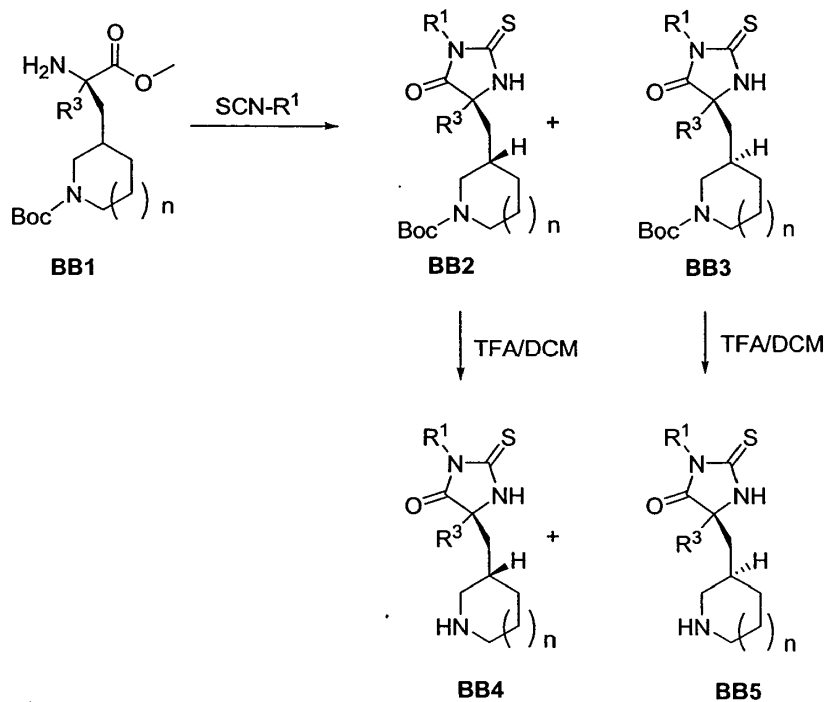
10

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

15

Método 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**: MS m/e: 262,1, 264,1 (M+H). ¹H RMN (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 3,98 (s, 2H), 4,11 (d, 4H), 5,78 (d, 1 H).

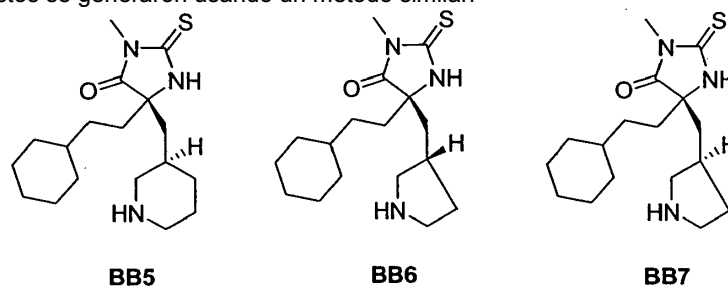
Método BB**Método BB, Etapa 1;**

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 a través de una columna sobre gel de sílice eluida con EtOAc en Hexano (0-15 %).

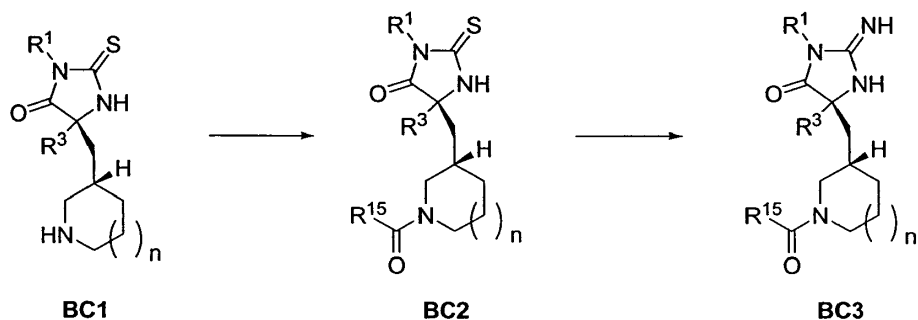
Método BB, Etapa 2;

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 TFA al 20 % en DCM.

Los siguientes compuestos se generaron usando un método similar:



Método BC



5 Método BC, Etapa 1;

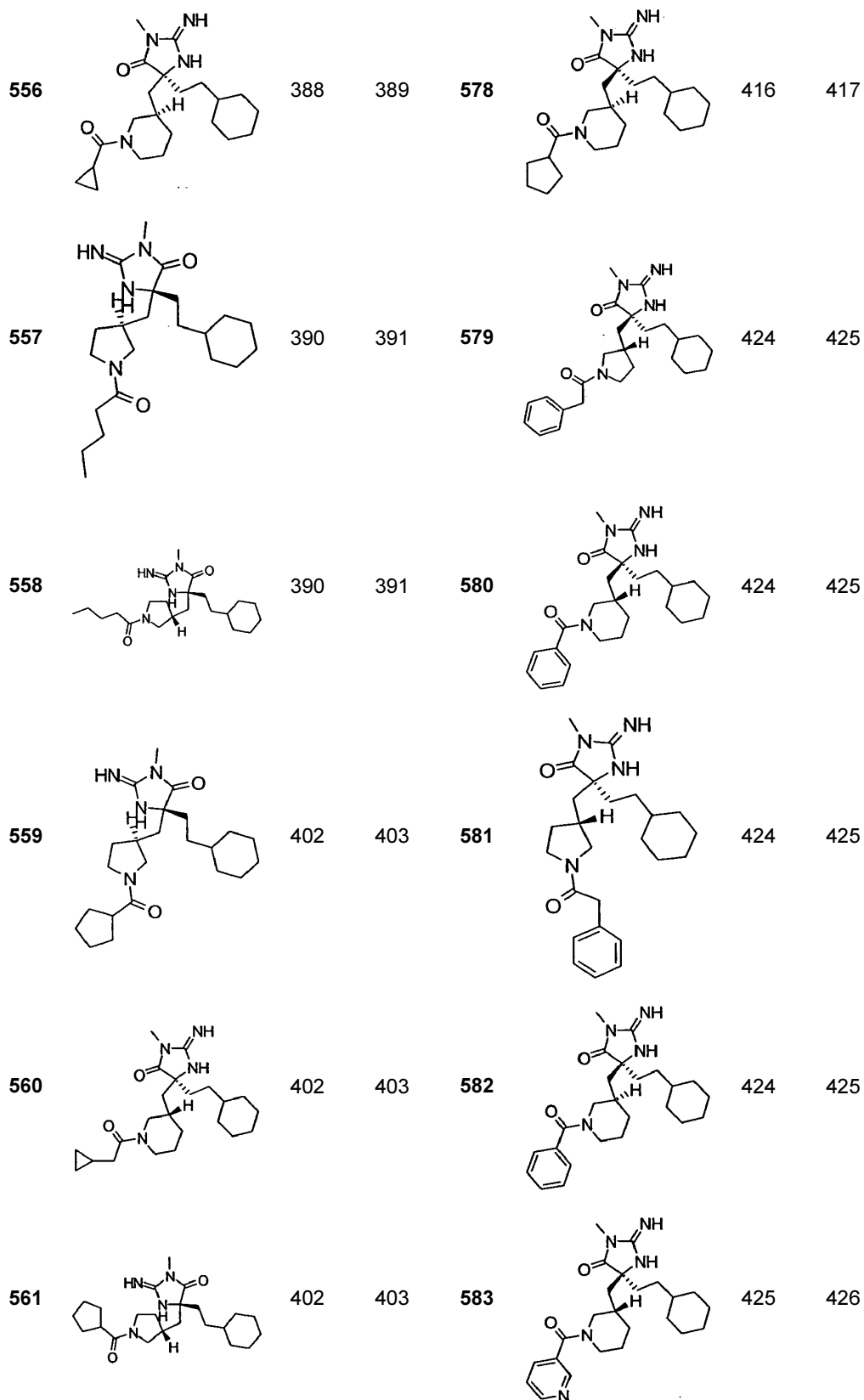
El compuesto **BC2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15} = \text{m-Piridilo}$) se obtuvo a partir de **BC1** ($n = 1$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) usando el método L etapa 2.

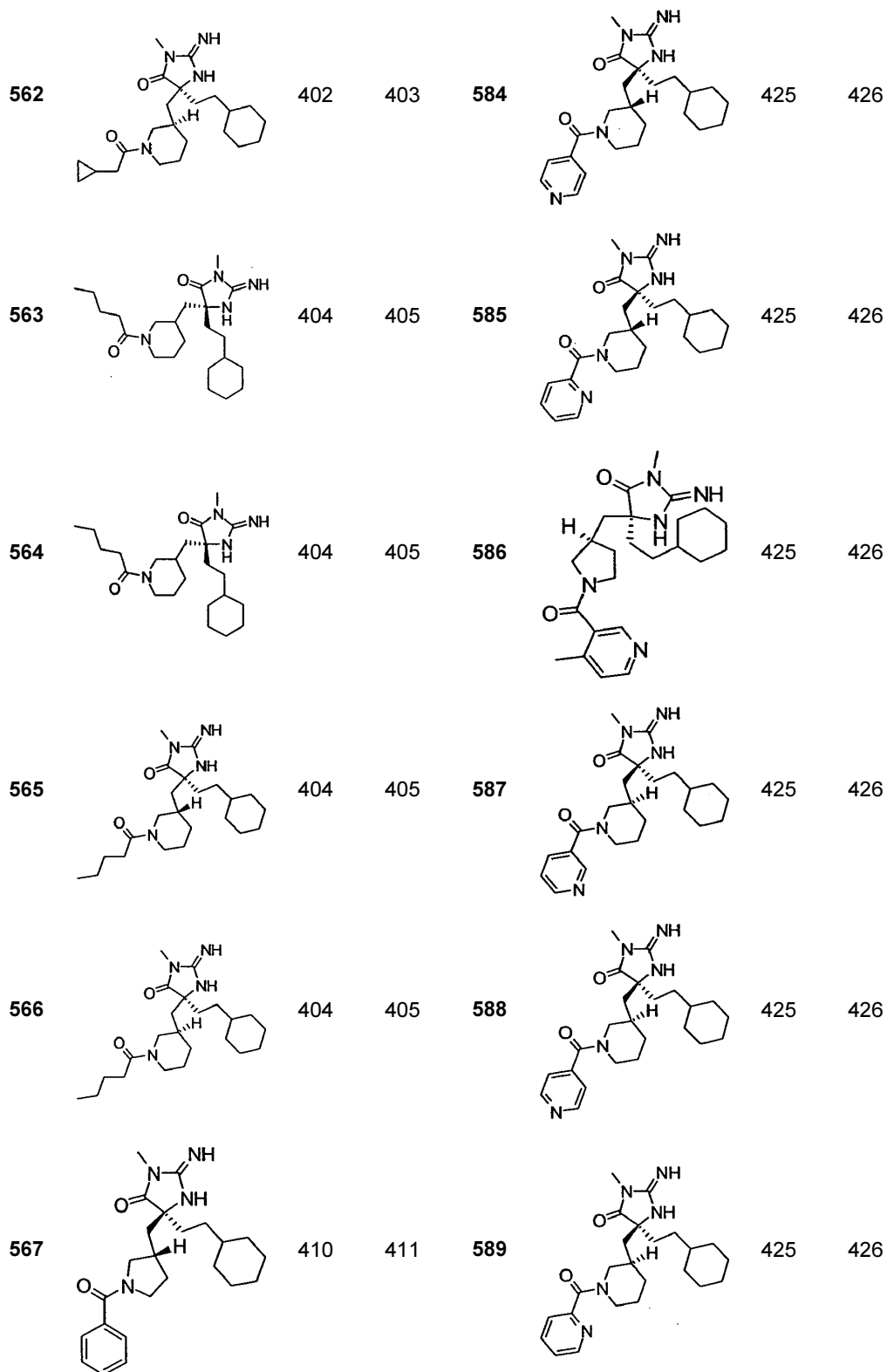
10 Método BC, Etapa 2;

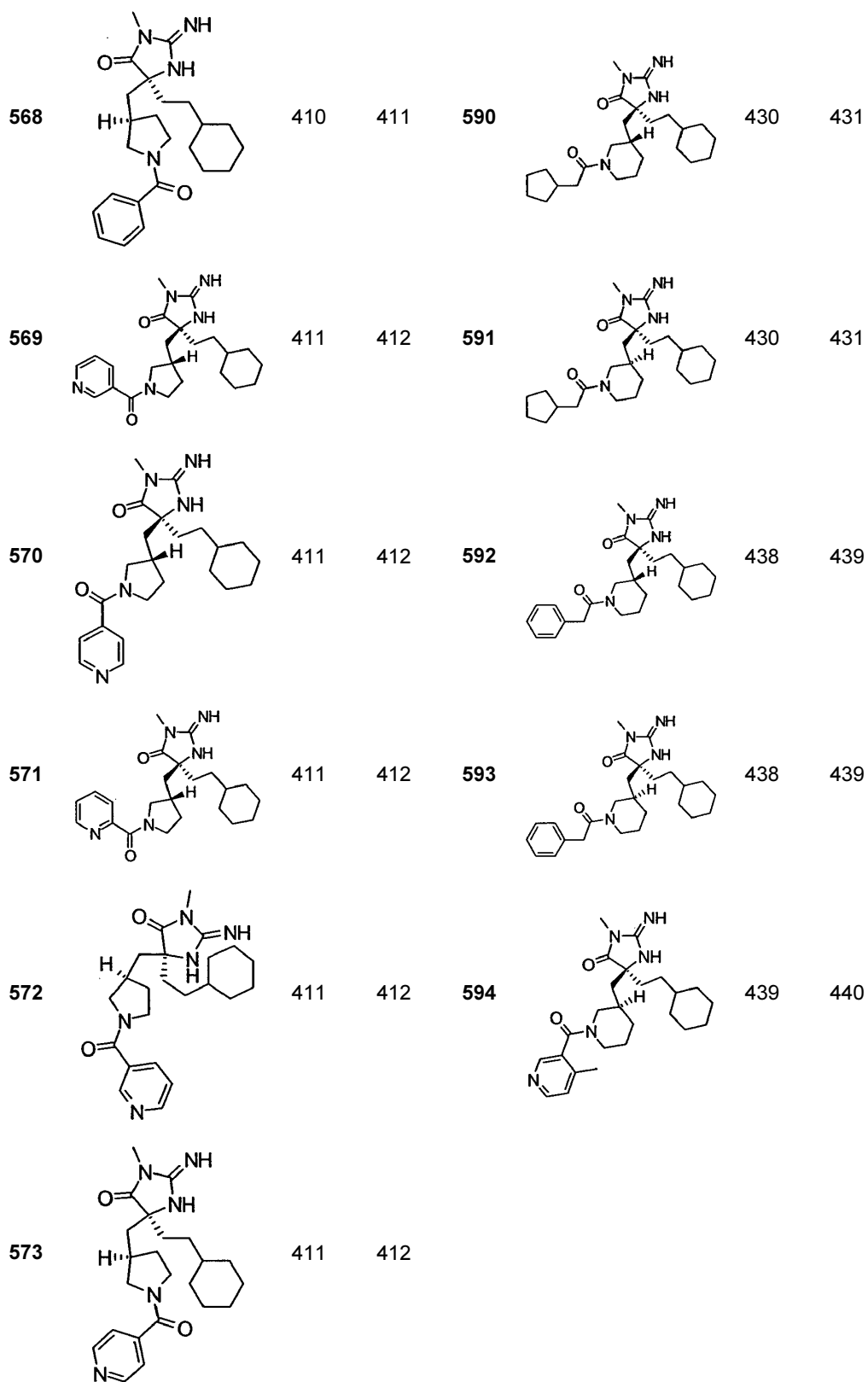
El compuesto **BC3** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15} = \text{m-Piridilo}$) se obtuvo a partir de **BC2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15} = \text{m-Piridilo}$) usando el método L etapa 3.

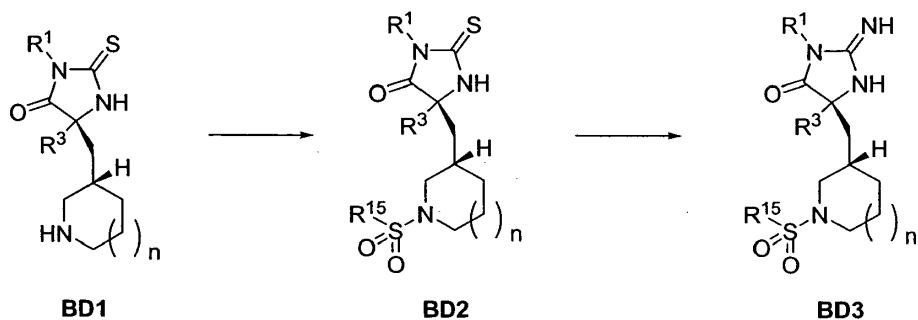
15 Los siguientes compuestos se generaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	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







Método BD5 **Método BD, Etapa 1;**

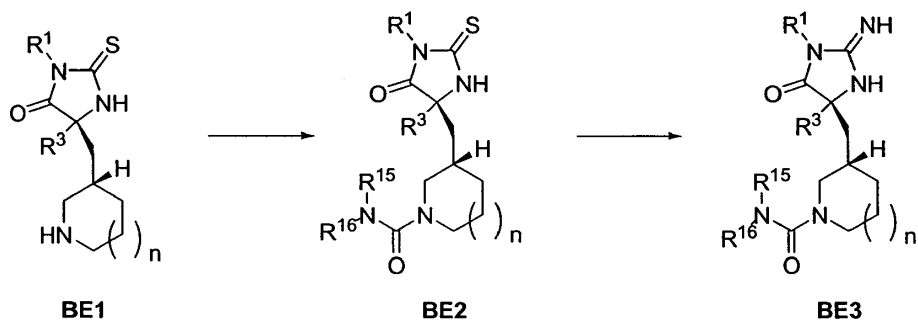
El compuesto **BD2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$ y $R^{15} = \text{Ph}$) se obtuvo a partir de **BD1** ($n = 1$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) usando el Método N, Etapa 1.

10 **Método BD, Etapa 2;**

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 Método N, Etapa 2.

15 Los siguientes compuestos se generaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
595		440	441	596		460	461

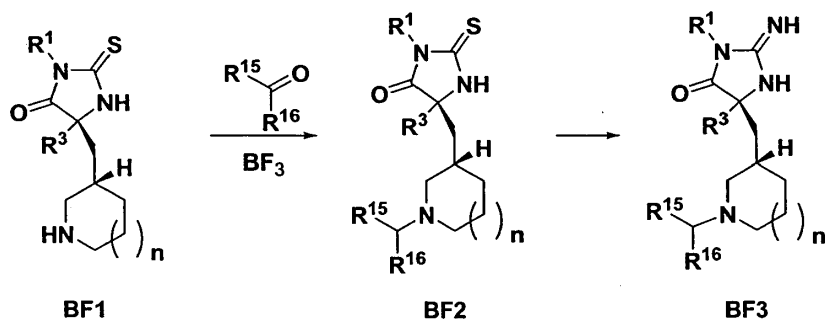
Método BE

20

Se adaptó un método similar al Método M para estas transformaciones. Los siguientes compuestos se generaron a partir de métodos similares.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
597		405	406	598		439	440

25

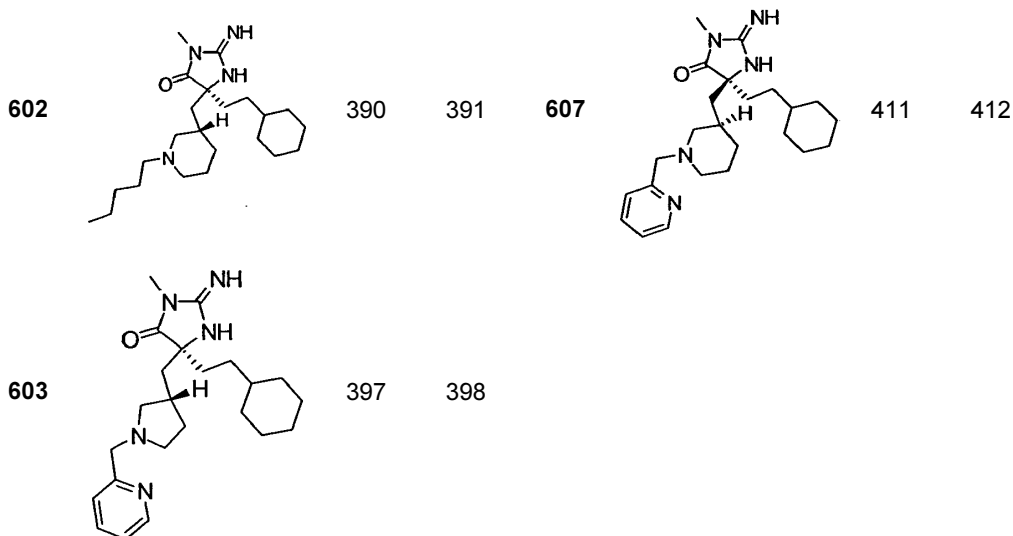
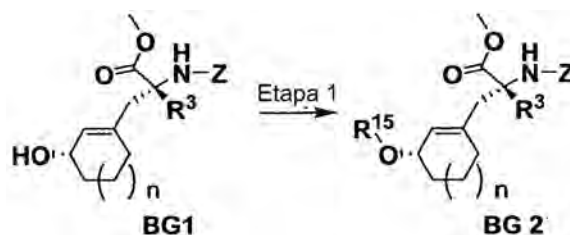
Método BF**5 Método BF, Etapa 1:**

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

10 Método BF, Etapa 2:

Se adaptó un método similar al método L Etapa 3 para esta transformación. Los siguientes compuestos se generaron usando métodos similares.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
599		376	377	604		397	398
600		390	391	605		397	398
601		390	391	606		397	398

**Método BG**

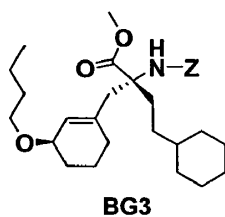
5

Método BG:

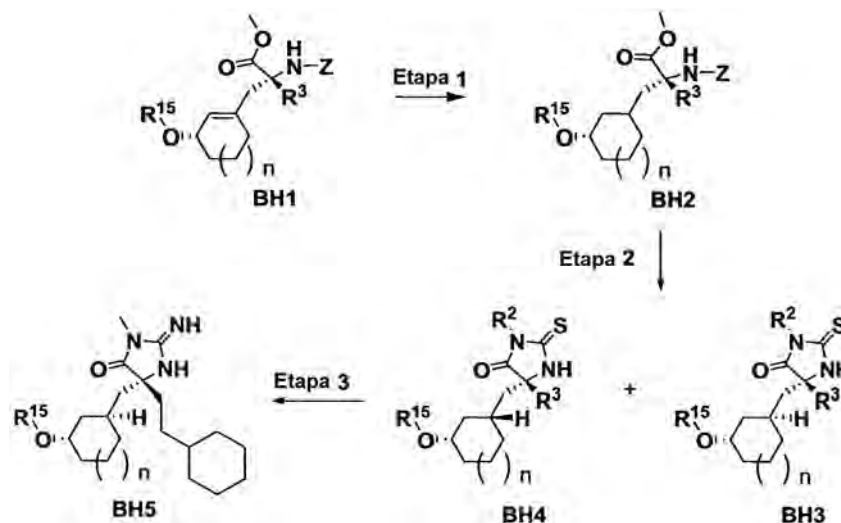
A una solución de **BG1** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo) (0,136 g, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadieron 2,6-lutidina, AgOTf y yoduro de butilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La reacción se filtró a través de una capa de Celite, y la solución se concentró. El residuo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

15

El siguiente compuesto se preparó usando un método similar:



Método BH



5 Método BH, Etapa 1.

El compuesto **BH1** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo y $R^{15} =$ n-butilo) (0,060 g, 0,12 mmol) y Pd al 5 % (OH)₂/C (0,040 g) en EtOAc (1 ml)/MeOH (0,2 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una capa de Celite, y la solución se concentró. La mezcla del producto en bruto **BH2** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo y $R^{15} =$ n-butilo) se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Método BH, Etapa 2.

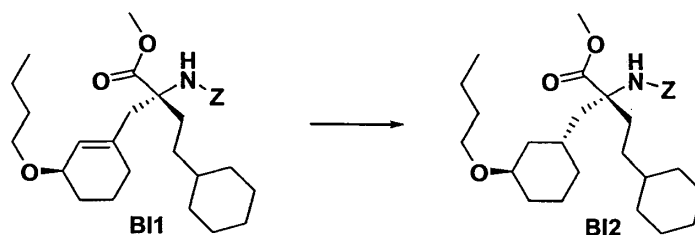
Una solución de **BH2** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo y $R^{15} =$ n-butilo) se convirtió en una mezcla de producto de **BH4** y **BH3** usando un método similar al Método C Etapa 1. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos para producir **BH4** ($n = 1$, $R^2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

Método BH, Etapa 3.

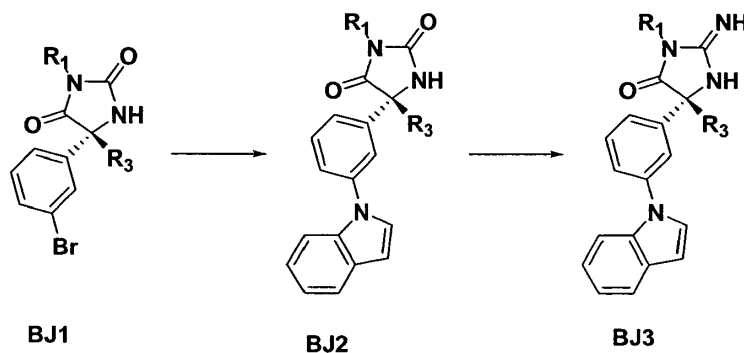
El compuesto **BH4** ($n = 1$, $R^2 =$ Me, $R^3 =$ ciclohexiletilo y $R^{15} =$ n-butilo) (0,032 g, 0,078 mmol) se convirtió en **BH5** ($n = 1$, $R^2 =$ Me, $R^3 =$ ciclohexiletilo y $R^{15} =$ n-butilo) (0,016 g, 0,043 mmol, rendimiento del 57 %) usando un método similar al Método A, etapa 3, MS m/e: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

El siguiente compuesto se generó usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
608		391	392	610		391	392
609		391	392				

Método BI

- 5 Una solución de **BI1** (0,020 g, 0,040 mmol) en DCM (1 ml) se desgasificó usando un método de congelación/bombeo/descongelación (4 x). 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 en una atmósfera de H₂. La reacción se concentró, y el aceite de color pardo se purificó por HPLC de fase inversa para formar **BI2** (0,011 g, 0,022 mmol, rendimiento del 55 %). MS m/e: 368,2 (M+H).

Método BJ**Método BJ, Etapa 1**

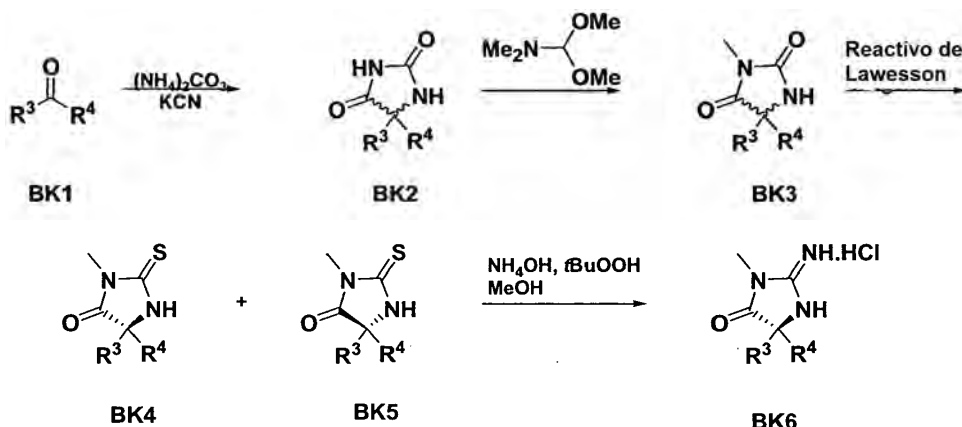
- 15 Una mezcla de 2 ml de una solución de dioxano de **BJ1** (R¹ = Me, R³ = Me) (140 mg, 0,5 mmol) generada usando el Método BK Etapas 1 y 2, indol (1,2 equiv.), t-Butóxido potásico (1,4 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,02 equiv.) y 2-di-t-butilfosfinobifenilo (0,04 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente se irradió en un horno microondas a 120 °C durante 10 min y la mezcla se separó a través de una columna sobre gel de sílice para dar **BJ2**(R¹ = Me, R³ = Me) (0,73 mg).

Método BJ, Etapa 2

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

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
614		318	319

Método BK



5 Método BK, Etapa 1:

Se preparó la hidantoína **BK2** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) de acuerdo con el Método D, Etapa 1 a partir de la cetona correspondiente **BK1** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu). Datos analíticos para **BK2** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu): (M+H) = 330,1.

10 Método BK, Etapa 2:

A una suspensión de hidantoína **BK2** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) (138 mg, 0,419 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió dimetilformamida dimetilacetal (0,11 ml, 0,84 mmol). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM) para dar el producto **BK3** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) (140 mg, 0,408 mmol, 97 %), (M+H) = 344,1.

20 Método BK, Etapa 3:

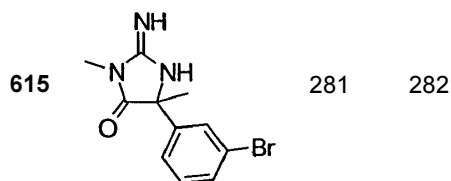
A una solución de una porción de **BK3** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) (70 mg, 0,20 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (107 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se puso en un baño de aceite a 60 °C durante 16 h y después a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a TA, la reacción se interrumpió mediante la adición de varias gotas de HCl 1 N y después se diluyó con EtOAc y KOH 1 N. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Este residuo en bruto se purificó por TLC preparativa (sílice 1000 μm , EtOAc al 15 %/DCM) para dar dos diastereómeros separados **BK4** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) (24 mg, 0,067 mmol, 33 %, MS: (M+H) = 360,2) y **BK5** (R^3 = N-bencil-m-piperidilo; R^4 = n-Bu) (22 mg, 0,062 mmol, 31 %, MS: (M+H) = 360,2).

30 Método BK, Etapa 4:

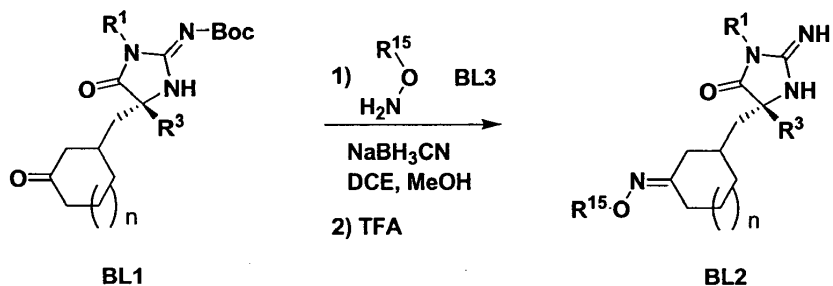
El diastereómero **BK5** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) se trató con NH_4OH (2 ml) y hidrogenoperoxido de *t*-butilo (acuso al 70 %, 2 ml) en MeOH (4 ml) durante 24 h. Después de la concentración, la muestra en bruto se purificó por TLC preparativa (sílice 1000 mm, NH_3 7 N al 7,5 %/MeOH en 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 para dar productos diastereoméricos **BK7** (R^3 = N-bencil-3-piperidilo, R^4 = n-Bu) (12 mg, 0,029 mmol, 43 %). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,60 (m, 2 H), 7,49 (m, 3 H), 4,39 (ABc, $J_{\text{AB}} = 12,8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 42,1$ Hz, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,39 (d a, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,96 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,92-1,78 (m, 3 H), 1,68 (d a, $J = 12,4$ Hz, 1 H), 1,50 (dc, $J_{\text{d}} = 3,6$ Hz, $J_{\text{q}} = 12,8$ Hz, 1 H), 1,36-1,22 (m, 4 H), 1,03 (m, 1 H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). LCMS: t_{R} (doblemente protonado) = 0,52 min, (protonado individualmente) = 2,79 min; (M+H) para ambos picos = 343,2.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares:

N.º Estructura PM m/e Obs.

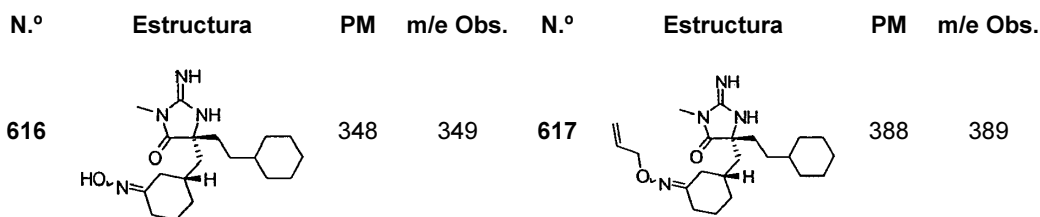


Método BL

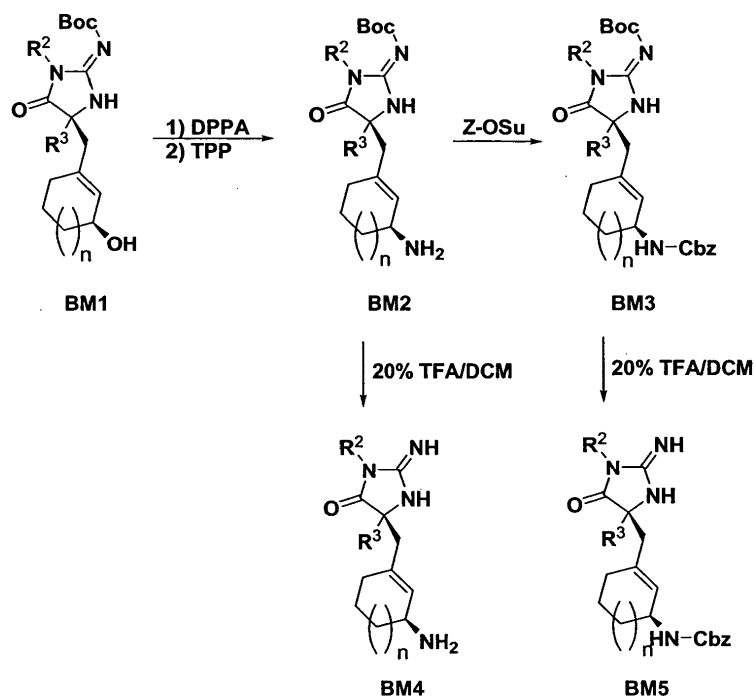


A una solución metanólica de 2 ml de **BL1** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo, $R^1 = \text{Me}$) (10 mg) se le añadieron **BL3** (sal HCl, $R^{15} = \text{H}$, 2 equiv.) y NaOAc (2 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se trató con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

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares.



Método BM



Método BM, Etapa 1:

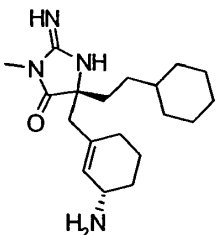
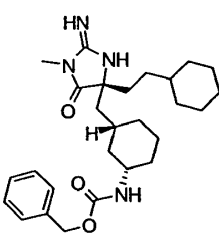
A una solución en tolueno (3 ml) de **BM1** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo, $R^2 = \text{Me}$) (0,050 mg) se le añadieron 1,5 equiv. de difenilfosforilazida y 1,5 equiv. de DBU y la solución se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HOAc ac. al 1 % antes de secar la capa orgánica y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía usando EtOAc/Hex para dar un producto que se trató con trifenilfosfina (2 equiv.) en THF (agua al 1 %) durante una noche para dar **BM2** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo, $R^2 = \text{Me}$) después de la purificación de fase inversa.

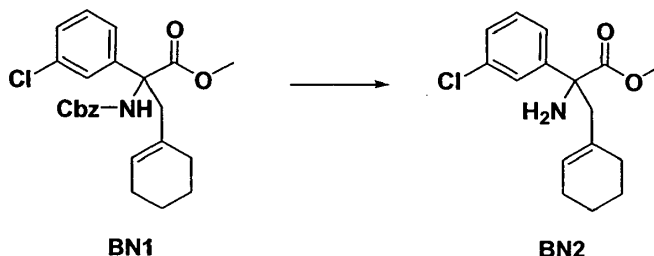
Método BM Etapa 2:

A una solución en DCM de **BM2** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo, $R^2 = \text{Me}$) se le añadió 1 equiv. de benciloxicarbonil-OSu y la reacción se agitó durante una noche antes de evaporar el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía para dar **BM3** ($n = 1$, $R^3 =$ ciclohexiletilo, $R^2 = \text{Me}$).

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

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando un método similar:

N.º	Estructura	PM	m/e	Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e	Obs.
618		332	333		619		468	469	

Método BN

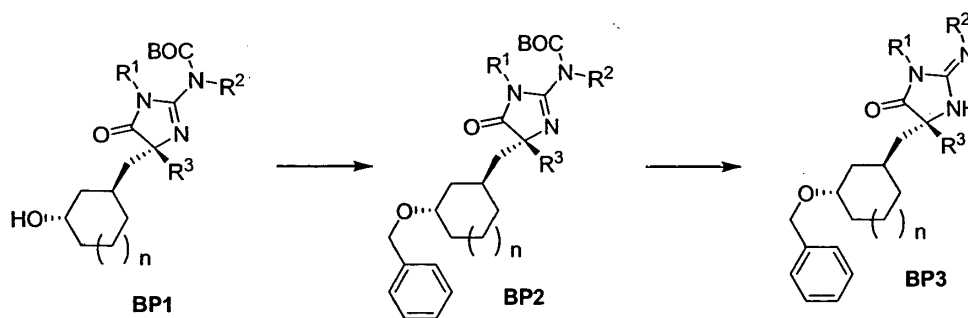
Una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg), trietilamina (17 μl), trietilsilano (11 μl) y **BN1** (20 mg) en DCM se hidrogenó a 1 atm a t.a. durante 1,5 h antes de filtrar la reacción a través de una capa de Celite para dar **BN2** después de la eliminación del disolvente.

Método BO

Los siguientes compuestos se generaron a través de desprotección boc del material de partida correspondiente usando TFA al 50 % en DCM, tr 30 min.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
620		266	267	624		288	289
621		266	267	625		320	321
622		274	275	626		320	321
623		274	275				

Método BP



Método BP, Etapa 1

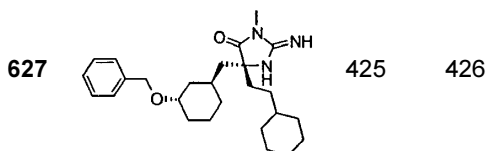
A una solución de **BP1** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,012 g, 0,028 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (0,010 ml, 0,086 mmol), AgOTf (0,024 g, 0,093 mmol) y bromuro de bencilo (0,010 ml,

0,084 mmol). 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 para producir **BP2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,010 g, 0,019 mmol). MS m/e : 526,1 (M+H).

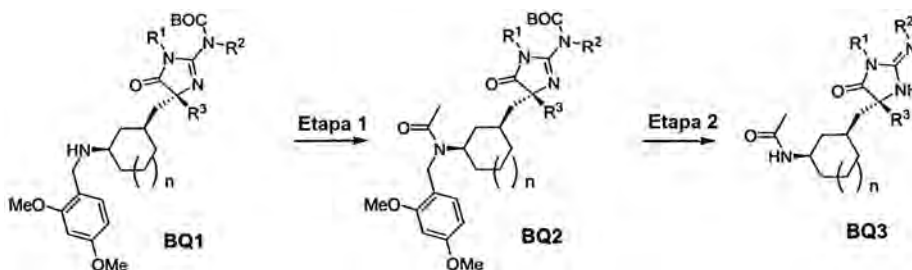
5 Método BP, Etapa 2

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

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
-----	------------	----	----------



10 Método BQ



15 Método BQ Etapa 1:

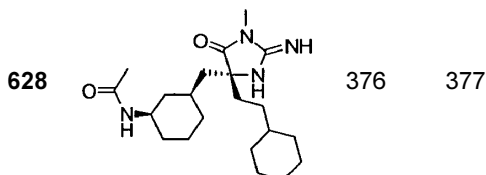
Se preparó **BQ1** de acuerdo con el Método AZ.

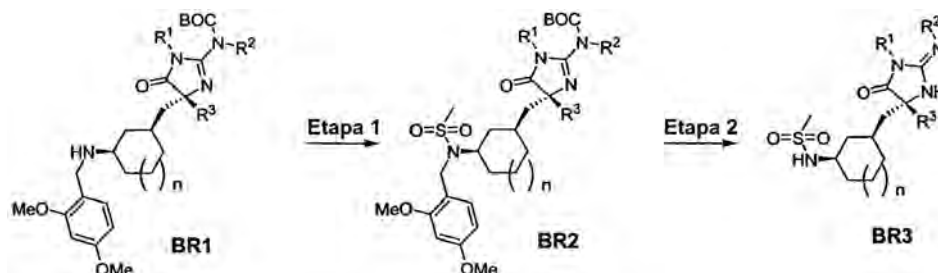
A una solución de **BQ1** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,004 g, 0,007 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se le añadieron DIEA (0,007 ml, 0,040 mmol), ácido acético (0,001 ml, 0,017 mmol), HOBT (0,003 g, 0,019 mmol) y EDCI (0,003 g, 0,016 mmol). La reacción se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

25 Método BQ Etapa 2:

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

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
-----	------------	----	----------



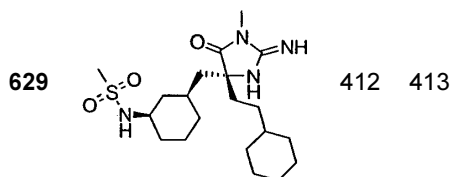
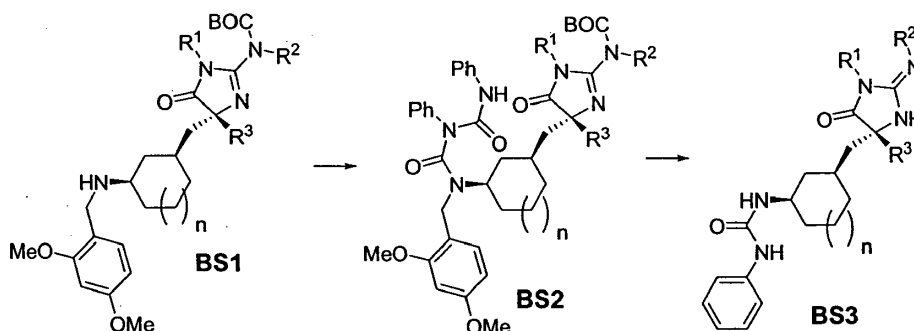
Método BR**5 Método BR, Etapa 1:**

A una solución de **BR1** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,004 g, 0,007 mmol) en piridina (0,2 ml) se le añadieron DMAP (algunos cristales) y cloruro de metilsulfonio (3 gotas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se retiró, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Después de la concentración, el residuo de color pardo se purificó por HPLC de fase inversa para producir **BR2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,003 g, 0,004 mmol). MS m/e: 663,2 (M+H).

15 Método BR, Etapa 2:

BR3 ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) se preparó a partir de **BR2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) siguiendo un procedimiento similar al Método **BQ** Etapa 2. MS m/e: 413,1 (M+H).

N.º	Estructura	PM	m/e	Obs.
-----	------------	----	-----	------

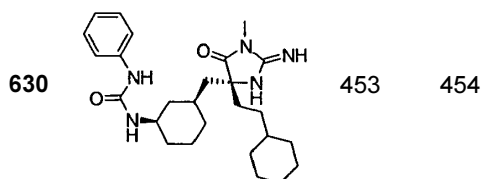
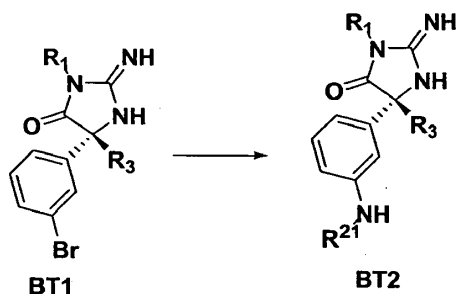
**20 Método BS****25 Método BS Etapa 1:**

A una solución de **BS1** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,003 g, 0,006 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se le 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 para proporcionar **BS2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,002 g, 0,002 mmol). MS m/e: 823,5 (M+H).

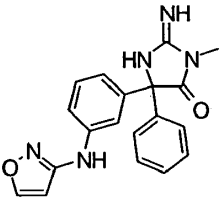
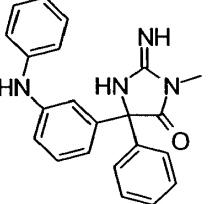
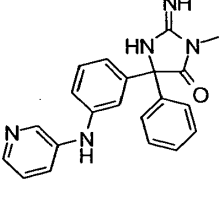
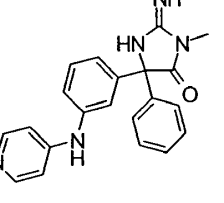
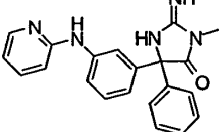
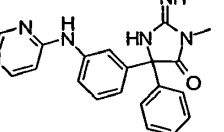
30 Método BS Etapa 2:

El compuesto **BS2** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) se sometió a las mismas condiciones en el Método **BQ** Etapa 2. La mezcla en bruto que se ha preparado anteriormente se trató con LiOH (0,006 g, 0,25 mmol) en MeOH (0,3 ml) durante 2 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para formar **BS3** ($n = 1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclohexiletilo}$) (0,0012 g, 0,002 mmol). MS m/e: 454,1 (M+H).

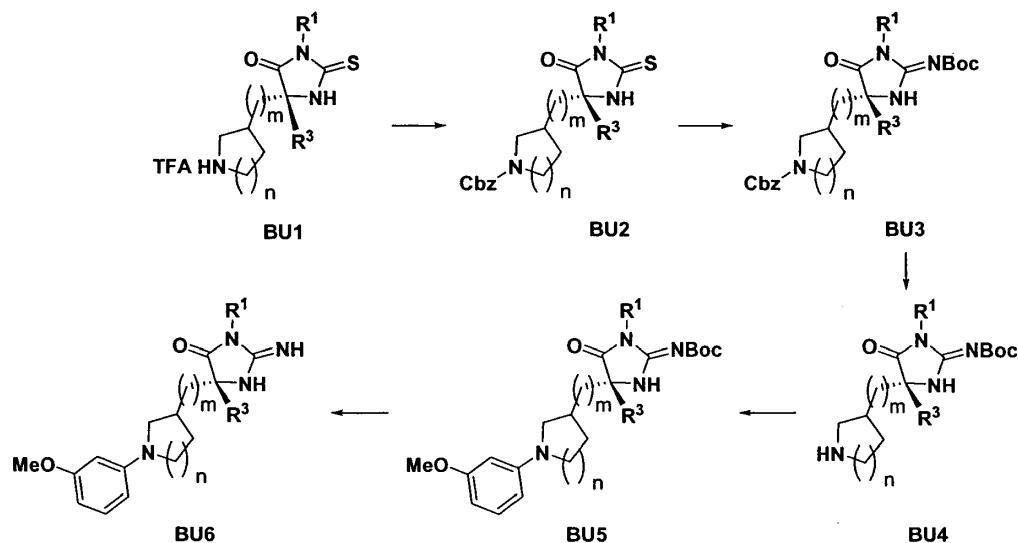
N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
-----	------------	----	----------

**Método BT****Método BT:**

En un matraz de fondo redondo se añadieron el compuesto **BT1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Me}$) (100 mg, 0,29 mmol), tolueno anhidro (2 ml), 3-aminopiridina (55 mg, 0,58 mmol) y 2-(di-*tert*-butil fosfina) bifenilo (17 mg, 0,058). Después, la solución se desgasificó por N_2 durante 2 minutos antes de añadir $\text{NaO}-t\text{-Bu}$ (61 mg, 0,638 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 0,029 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 22 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua fría y se extrajo por CH_2Cl_2 . Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el residuo concentrado se separó por TLC ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:10$) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10 %-100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para producir el compuesto deseado **BT2** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Me}$ y $R^{21} = m\text{-piridilo}$) en forma de una sal formiato (23,6 mg, sólido de color blanco, 20 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50-6,90 (m, 13 H), 3,14 (s, 3H) MS *m/e* 358 (M+H).

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
631		347	348	632		356	357
633		357	358	635		357	358
634		357	358	636		358	359

Método BU



5 Método BU, Etapa 1.

En un matraz de fondo redondo que contenía **BU1** ($m=1$, $n=1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ciclohexiletilo}$) (99 mg, 0,307 mmol) de la sal del ácido trifluoroacético del derivado de piperidina en 5 ml de DCM se añadió (86 μl , 0,614 mmol) trietilamina seguido de la adición de (76 mg, 0,307 mmol) N-(benciloxicarbonilo)succinimida. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 y después agua. La porción orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 al 60 %/hexanos) para producir **BU2** ($m=1$, $n=1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ciclohexiletilo}$) (130 mg, 0,284 mmol, rendimiento del 93 %). MS m/e: 458,1 (M+H).

15 Método 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 le añadieron 0,5 ml de una solución de $t\text{BuOOH}$ al 70 % en agua y 0,5 ml de NH_4OH . El vial se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con 1 ml de MeOH y se añadieron una mezcla de 30 mg de NaHCO_3 y Boc_2O (87 mg, 0,398 mmol). La mezcla de solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de concentrarse y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos para producir el **BU3** ($m=1$, $n=1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ciclohexiletilo}$) (90 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 58 %). MS m/e: 541,1, 441,1 (M+H).

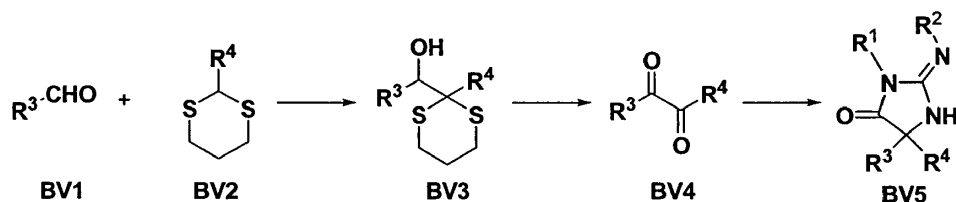
25 Método BU, Etapa 3.

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

Método BU, Etapa 4.

En un vial que contenía 10 mg de 4 tamices moleculares de 4 Å en polvo se añadió ácido 3-metoxifenilborónico (60 mg, 0,395 mmol) y después 3 ml de MeOH anhidro. A esta mezcla se le añadieron piridina (100 μl , 0,650 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,038 mmol) y **BU4** ($m=1$, $n=1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ciclohexiletilo}$) (7,83 mg, 0,019 mmol) 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 capas orgánicas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa para dar un producto que se trató con 5 ml de TFA al 40 % en DCM durante 5 h. Después de la eliminación de los volátiles, el residuo se purificó usando un sistema de HPLC de fase inversa para formar **BU5** ($m=1$, $n=1$, $R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ciclohexiletilo}$ y $R^{21} = m\text{-MeOPh}$) en forma de la sal del ácido fórmico (0,7 mg, 0,0015 mmol, rendimiento del 30,1 %). MS m/e: 413,1 (M+H).

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
637		358	359	638		412	413

Método BV**Método BV Etapa 1:**

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

Se añadió una solución en hexano de nBuLi (4,4 ml, 11 mmol) a una solución a -78 °C de **BV2** (R^4 = fenilo) (2,0 g, 10 mmol) en THF (47 ml). Después de 60 minutos a -78 °C, se añadió una solución de **BV1** (R^3 = 3-bromo-4-fluorofenilo) (2,24 g, 11 mmol) y la reacción se calentó lentamente a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 4-10 %/Hexanos para dar un sólido de color blanco **BV3** (R^3 = 3-bromo-4-fluorofenilo y R^4 = fenilo) (1,69 g, 4,23 mmol, 42 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,61 (m, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 6,94 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 3,15 (s a, 1 H), 2,57-2,73 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H).

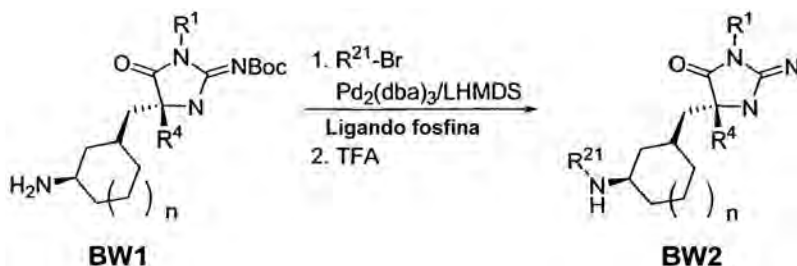
Método BV Etapa 2:

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

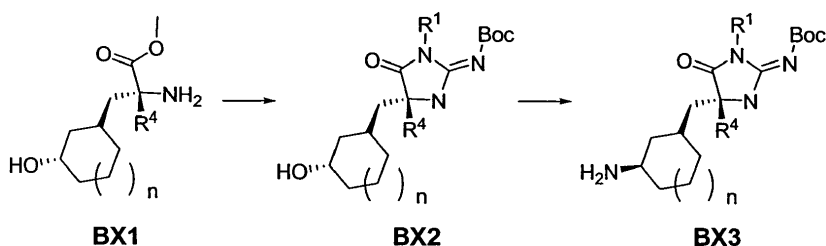
Método BV Etapa 3:

BV5 (R^3 = 3-bromo-4-fluorofenilo y R^4 = fenilo y R^1 = Me y R^2 = H) se preparó a partir de **BV4** (R^3 = 3-bromo-4-fluorofenilo y R^4 = fenilo) usando el Método AS, Etapa 4.

N.º	Estructura	PM	m/e Obs.	N.º	Estructura	PM	m/e Obs.
639		361	362	640		361	NA

Método BW

En un vial secado a la estufa se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15,4 mg, 0,0168 mmol) y 2-(Di-*t*-butilfosfino)bifenilo (10,0 mg, 0,0336 mmol) seguido de la adición de una solución de **BW1** ($\text{R}^4 = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{Me}$ y $n = 1$) (56,8 mg, 0,168 mmol) en 2 ml de THF anhidro. Se añadió 2-bromopiridina (17,0 ml, 0,178 mmol) seguido de la adición de 0,80 ml de una solución 1,0 N de LHMDS en THF. Las mezclas de reacción se agitaron a 35 °C durante 90 min seguido de la adición de MeOH y filtración a través de un lecho de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) produjo el producto que se trató con 5 ml de TFA al 30 % en solución de DCM para dar **BW2** después de la concentración y la purificación a través de columna de fase inversa ($\text{R}^4 = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^{22} = 2$ -piridilo y $n = 1$) (69,3 mg, 99 %). ES-LCMS (*m/e*): 416,2

Método BX**Método BX, Etapa 1**

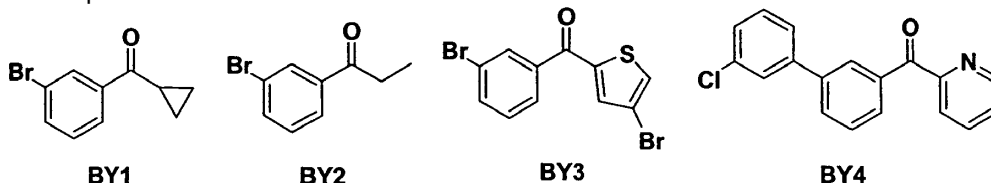
A una solución de **BX1** ($\text{R}^4 = \text{Me}$ y $n = 1$) (0,78 g, 3,63 mmol) en 10 ml de DMF anhidra, se le añadieron N-Boc-N'-metil tiourea (0,70 g, 3,70 mmol), EDCI.HCl (0,90 g, 4,71 mmol), y diisopropiletilamina (2,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La solución orgánica se secó, se concentró y el residuo se sometió a cromatografía a través de una columna sobre gel de sílice para producir **BX2** ($\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}$ y $n = 1$) (1,23 g, 100 %). ES-LCMS (*m/e*): 340,1.

Método BX, Etapa 2

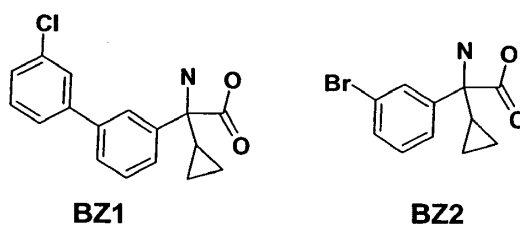
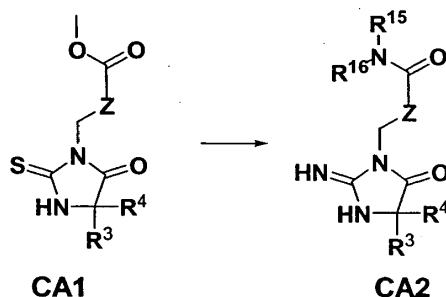
A una solución de **BX2** ($\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}$ y $n = 1$) (1,23 g, 3,63 mmol) en 40 ml de THF anhidro se le añadió trifenilfosfina (1,43 g, 5,44 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta de diisopropilcarbodiimida (1,07 ml, 5,44 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 min a 0 °C, se añadió en una porción nicotinoil azida (Synthesis, 2004 (17), 2886) (0,66 g, 4,71 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). El residuo de la capa orgánica se purificó a través de una columna de gel de sílice para producir el producto azida que se hidrogenó usando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 %/C (0,64 mg) en MeOH para dar **BX3** ($\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}$ y $n = 1$). ES-LCMS (*m/e*): 339,1.

Método BY

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares a los Métodos AO o AP.

**Método BZ**

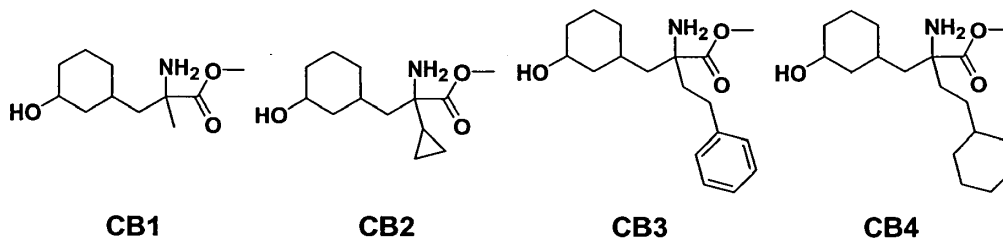
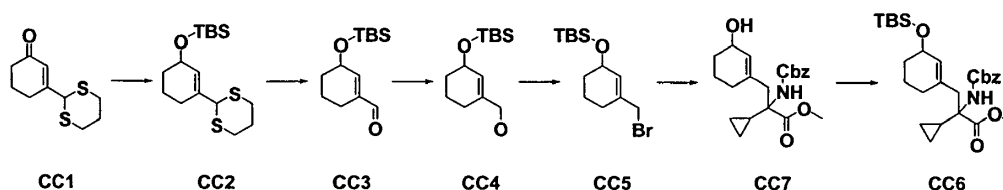
Los siguientes aminoácidos se generaron usando métodos similares al Método D

**Método CA**

El compuesto **CA2** ($R^3 = R^4 = \text{Ph}$; $Z = m\text{-fenileno}$, $R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = \text{ciclopentilo}$) se obtuvo a partir de **CA1** ($R^3 = R^4 = \text{Ph}$; $Z = m\text{-fenileno}$, $R^{15} = \text{H}$ y $R^{16} = \text{ciclopentilo}$) usando un método similar al Método G.

Método CB

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares al Método E y/o AX.

**Método CC****Método CC, Etapa 1.**

A una solución en metanol (20 ml) de **CC1** (5 g) enfriada a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (1 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 min antes de evaporar la mezcla de reacción a sequedad y después se extrajo con DCM/agua. Las fracciones de DCM se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se disolvió en 20 ml de DCM anhidro. A esta solución se le añadieron t-butildimetilclorosilano (2 equiv.) e imidazol (2 equiv.). La reacción se agitó durante una noche a TA antes de interrumpirse con DCM y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto **CC2**.

Método CC, Etapa 2.

Se adaptó un procedimiento bibliográfico (Aust. J. Chem. 1990, 43(7), 1195). Se añadió el compuesto **CC2** (50 g) en 80 ml de THF a óxido mercurio (1,5 equiv.) y eterato de trifluoruro de boro (1,6 equiv.) en 540 ml de THF/ H_2O (5:1) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h antes de interrumpir la reacción con NaHCO_3 saturado (ac.) y éter. La fase de éter se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró para dar **CC3** en bruto.

Método CC, Etapa 3.

A **CC3** (10,4 gramos) en 200 ml de MeOH se le añadieron 1,1 equiv. de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 30 min antes de concentrar la mezcla de reacción y el residuo se repartió en DCM/H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía para dar el producto **CC4**.

Método CC, Etapa 4.

Al compuesto **CC4** (2,5) en 5 ml de DCM anhidro se le añadió Bis(1,2-difenilfosfino)etano (DPPE; 1,2 equiv.) seguido de tetrabromuro de carbono (1,1 equiv.) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con hexano y se vertió sobre un lecho de sílice. La solución orgánica se evaporó para dar el producto **CC5** en forma de un aceite. ¹H RMN (CDCl₃) δ 5,72, s a, 1 H; 4,18, t, 1 H; 3,83, c, 2H; 2,00-2,10, m, 2H; 1,76-1,81, m, 2H; 1,43-1,56, m, 2H; 0,84, s, 9H; 0,03, s, 6H.

Método CC, Etapa 5.

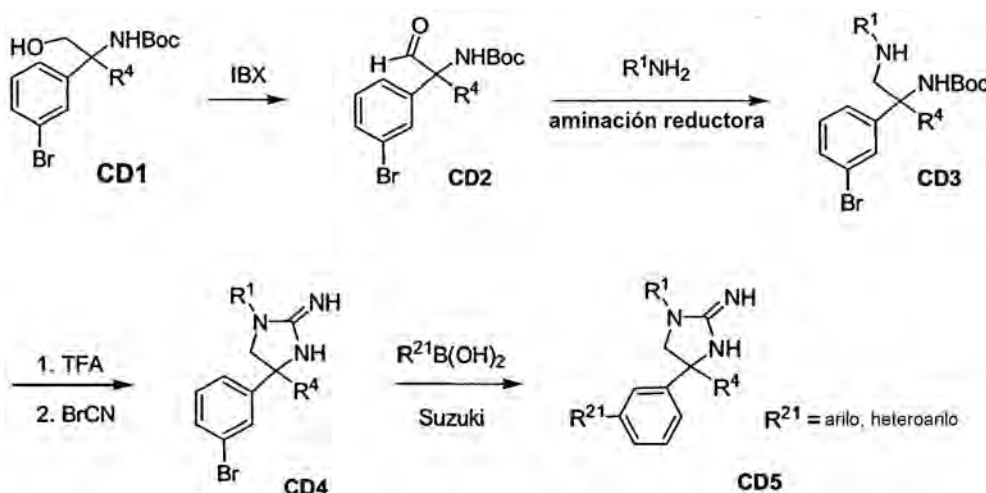
El compuesto **CC6** se generó a partir de **CC5** usando un procedimiento similar en el Método E. El compuesto en bruto **CC6** se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexano). Se aislaron dos isómeros se aislaron durante la purificación del isómero A que eluyó en primer lugar seguido del isómero B.

ISÓMERO A: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,26-7,37, m, 5H; 5,57, s, 1H; 5,38, s, 1H; 5,02, c, 2H; 4,08, s a, 1 H; 3,67, s, 3H; 3,08, d, 1 H; 2,58, d, 1 H; 1,80-1,92, m, 1 H; 1,60-1,75, m, 3H; 1,32-1,44, m, 3H; 0,83, s, 9H; 0,35-0,45, m, 4H; 0,01, s, 6H.

ISÓMERO B: ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,286-7,36, m, 5H; 5,56, s, 1H; 5,39, s, 1H; 5,06, c, 2H; 4,15, s a, 1 H; 3,71, s, 3H; 3,06, d, 1 H; 2,70, d, 1 H; 1,60-1,90, m, 4H; 1,33-1,48, m, 3H; 0,87, s, 9H; 0,37-0,51, m, 4H; 0,03, s, 6H. Rendimiento del 26 % para el isómero A y del 22 % para el isómero B.

Método CC, Etapa 6.

El compuesto **CC7** se obtuvo a partir de **CC6** (isómero B) a través de tratamiento con TBAF 1 N en THF durante 30 min seguido de la extracción con éter/agua. La fase orgánica se separó y se lavó cuatro veces con agua. La fase acuosa se agrupó y se lavó una vez con Et₂O (pH ~6 a 7). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto **CC7** con un rendimiento del 94 %. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,28-7,39, m, 5H; 5,58, s a, 1 H; 5,49, s a, 1 H; 5,10, d, 1 H; 5,02, d, 1 H; 4,09, s a, 1 H; 3,72, s, 3H; 3,14, d, 1H; 2,70, s, 1H; 1,79-1,87, m, 2H; 1,67-1,79, m, 1H; 1,53-1,67, m, 2H; 1,44-1,53, m, 2H. ; 1,31-1,39, m, 1 H; 0,35-0,54, m, 4H

Método CD**Etapa 1: 2-(3-bromofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo**

A una solución de 2-(3-bromofenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD1**; R⁴ = Me) (1,5 g, 4,6 mmol) en EtOAc (150 ml) a reflujo se le añadió IBX (3,82 g, 13,6 mmol, 3 equiv.). El calentamiento a reflujo continuó durante 2 h más y después la mezcla se enfrió a TA. El precipitado de color blanco se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 1,0 g (66 %) de 2-(3-bromofenil)-1-oxopropan-2-il carbamato de *terc*-butilo (**CD2**; R⁴ = Me) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,42 (s, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 7,60 (m, 1 H); 7,55-7,40 (m, 2H); 5,85 (s a, 1 H); 1,96 (s, 3H); 1,56 (s, 9H).

Etapla 2: 2-(3-bromofenil)-1-(metilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-(3-bromofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD2**; $R^4 = \text{Me}$) (1,0 g, 3 mmol) en dicloroetano (50 ml) se le añadió metilamina (0,48 g, 6,1 mmol, 2 equiv.) en agua (40 %) y 1 ml de AcOH. La solución se dejó en agitación a TA durante 1 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (1,8 g, 8,5 mmol, 2,8 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h y se inactivó con MeOH. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH para dar 0,62 g (60 %) de 2-(3-bromofenil)-1-(metilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD3**; $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,47 (s a, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 5,97 (s a, 1 H), 3,18-2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS (ESI) m/e 342,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 3: 4-(3-Bromofenil)-1,4-dimetilimidazolidin-2-imina

Se disolvió 2-(3-bromofenil)-1-(metilamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD3**; $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$) (0,62 g, 1,8 mmol) en TFA al 25 % en DCM (25 ml) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en CHCl_3 (20 ml). La solución se lavó con NaOH al 15 % (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar 0,33 g (76 %) de 2-(3-bromofenil)- N^1 -metilpropan-1,2-diamina en forma de un aceite incoloro bruto. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,65 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 2,86 (dd, $J = 11,7$, 0,6 Hz, 1 H), 2,64 (dd, $J = 11,7$, 0,6 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3H), 1,54 (s a, 3H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) m/e 242,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 2-(3-bromofenil)- N^1 -metilpropan-1,2-diamina (0,12 g, 0,50 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió BrCN (0,073 g, 0,70 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl_3 (20 ml) y la solución se lavó con NaOH al 15 % (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), y se concentró para dar 0,14 g (100 %) de 4-(3-bromofenil)-1,4-dimetilimidazolidin-2-imina (**CD4**; $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,42 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,1$, 1,7 Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,56 (s a, 3H). MS (ESI) m/e 268,1, 270,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 4: 4-(3-(3,4-Difluorofenil)fenil)-1,4-dimetilimidazolidin-2-imina

Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-imina (0,027 g, 0,1 mmol, 1 equiv.), ácido 3,4-difluorofenil borónico (0,020 g, 0,13 mmol, 1,3 equiv.), FibreCat (20 mg), etanol anhidro (2 ml), y una solución acuosa 1 N de K_2CO_3 (0,12 ml, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) se calentó en un reactor para microondas (Emrys Optimizer) a 110 °C durante 15 min. La mezcla se transfirió a una columna rellena previamente de Si-carbonato (2 g, 0,79 mmol/g), que se había acondicionado con MeOH/DCM (1:1). La columna se eluyó con 1:1 de MeOH/DCM (3 x 3 ml) y los eluyentes se recogieron y se concentraron para dar 0,019 g (63 %) de 4-(3-(3,4-difluorofenil)fenil)-1,4-dimetilimidazolidin-2-imina (**CD5**; $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$, $\text{R}^{21} = 3,4$ -difluorofenilo) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,50-7,20 (m, 6H), 3,48 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,66 (s, 3H). MS(ESI) m/e 302,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, T_r HPLC (A) = 5,48 min.

Método alternativo CD para el compuesto: $R^1 = \text{OR}^{15}$ **Método CD alternativo, Etapla 2: 2-(3-bromofenil)-1-(metoxiamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

A una solución de 2-(3-bromofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD2**; $R^4 = \text{Me}$) (2,7 g, 8,2 mmol) en dicloroetano (40 ml) se le añadió clorhidrato de metoxilamina (0,89 g, 10,7 mmol, 1,3 equiv.) y 1 ml de AcOH. La solución se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el intermedio oxima. La oxima se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadió gota a gota complejo de borano-piridina (0,74 g, 7,9 mmol). Después de agitar a t.a. durante 20 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,6 g (54 %) de 2-(3-bromofenil)-1-(metoxiamino)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**CD3**; $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,60-7,10 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método CD alternativo, Etapla 3: 4-(3-Bromofenil)-1-metoxi-4-metilimidazolidin-2-imina

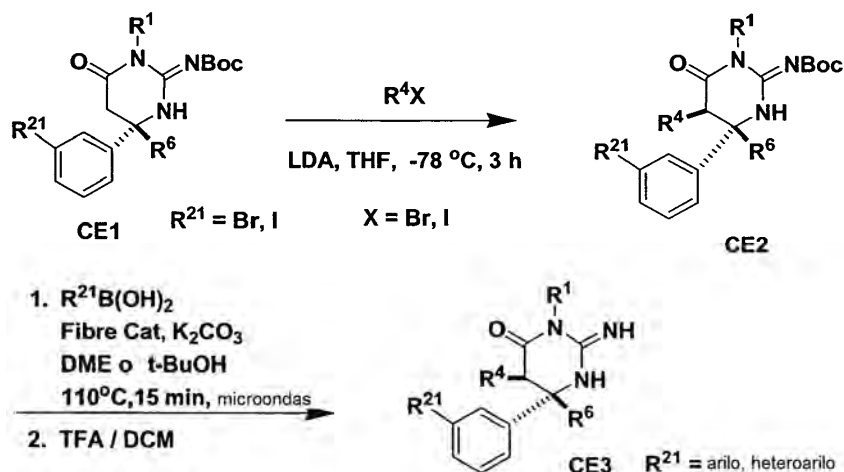
Se disolvió 2-(3-bromofenil)-1-(metoxiamino)propan-2-il carbamato de *terc*-butilo (**CD3**; $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$) (1,6 g, 4,4 mmol) en TFA al 25 % en DCM (25 ml) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl_3 (20 ml) y se lavó con NaOH al 15 % (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió BrCN (0,096 g, 0,91 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl_3 (20 ml) y se lavó con NaOH al 15 % (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se

concentró para dar 0,2 g (16 %) de 4-(3-bromofenil)-1-metoxi-4-metilimidazolidin-2-imina (**CD4**; $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,65-7,35 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (d, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 1,94 (s, 3H).

5 Método CD alternativo, Etapa 4: 4-(3-(3-Clorofenil)fenil)-1-metoxi-4-metilimidazolidin-2-imina

Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-imina (**CD4**; $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$) (0,027 g, 0,1 mmol, 1 equiv.), ácido 3-cloro fenilborónico (0,023 g, 0,13 mmol, 1,3 equiv.), FibreCat (0,020 g), etanol anhidro (2 ml) y una solución acuosa 1 N de K_2CO_3 (0,12 ml, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) se calentó en un reactor para microondas (Emrys Optimizer) a 110 °C durante 15 min. La mezcla se transfirió a una columna rellena previamente de Si-carbonato (2 g, 0,79 mmol/g), que se había acondicionado con MeOH/DCM (1:1). La columna se eluyó con 1:1 de MeOH/DCM (3 x 3 ml) y los eluyentes se recogieron y se concentraron para dar 0,008 g (25 %) de 4-(3-(3-clorofenil)fenil)-1-metoxi-4-metilimidazolidin-2-imina (**CD5**; $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$, $R^{21} = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,75-7,60 (m, 5H), 7,58-7,42 (m, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). MS(ESI) m/e 316,0, 318,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), T_R HPLC (A) = 5,64 min.

Método CE



Método CE, Etapa 1

La síntesis de **CE2** ($R^1 = R^4 = \text{Me}$, $R^{21} = \text{Br}$ y $R^6 = \text{Me}$) se adaptó a partir del procedimiento de Spanu, P. y col., Tet. Lett., 2003, 44, 671-675. Por lo tanto, a una solución de 4-(3-bromofenil)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (**CE1**; $R^1 = R^6 = \text{Me}$, $R^{21} = \text{Br}$) (0,24 g, 0,6 mmol, 1 equiv.) en THF (4 ml), se le añadió gota a gota LDA (2 M en heptano/THF, 0,6 ml, 0,12 mmol, 2 equiv.) mediante una jeringa a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de yodometano (0,080 ml, 0,12 mmol, 2 equiv.) en THF (4 ml) para formar una solución de enolato de color naranja. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción y la suspensión se calentó a TA. Después, la mezcla se repartió entre H_2O y Et_2O . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 25 ml).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar 0,38 g de un aceite de color pardo. La cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 50 %/hexanos como eluyente dio 0,14 g (54 %) de (4S,5R)-4-(3-bromofenil)-1,4,5-trimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de terc-butilo (**CE2**; $R^1 = R^4 = \text{Me}$, $R^{21} = \text{Br}$ y $R^6 = \text{Me}$) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,16 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 1,51 (s, 12H), 1,17 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS(ESI): $\text{MH}^+ = 441,7$ T_R HPLC (A) = 7,20 min.

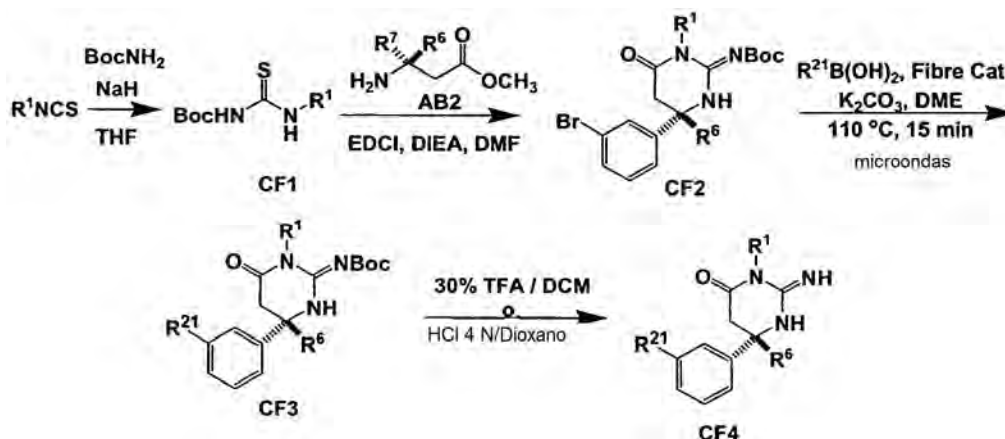
Método CE, Etapa 2

Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1 H)-ilideno carbamato de (S)-terc-butilo (**CE2**; $R^1 = R^4 = \text{Me}$, $R^6 = \text{Me}$, $R^{21} = \text{Br}$) (0,25 g, 0,6 mmol), ácido 5-cianotien-1-ilborónico (0,2 g, 1,3 mmol, 2 equiv.), FibreCat (Pd al 4,26 %, 0,7 g), y K_2CO_3 ac. 1 N (0,5 ml) se calentó a 110 °C en un vial de proceso de 20 ml Smith usando el sintetizador de microondas Emrys. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se transfirió a una columna rellena previamente de Si-Carbonato y se eluyó con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1). El eluyente se concentró para dar 0,32 g de un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/hexanos para dar 0,13 g (0,3 mmol, rendimiento del 48 %, syn: anti relación: 5:1) de 4-(3-(5-cianotien-1-il)fenil)-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,15 (s, 1 H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,23 (m, 1 H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 438,7$; $\text{M}+56 = 383,1$, T_R HPLC = 7,28 min

(isómero syn).

Se trató 4-(3-(5-cianotien-1-il)fenil)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (23 mg, 0,05 mmol) con 1 ml de TFA al 30 %/CH₂Cl₂ a TA durante 30 min. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en acetonitrilo (5 ml) y se evaporó de nuevo para proporcionar 17 mg de iminopirimidinona en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (B) para proporcionar 10 mg (60 %) de (S)-6-(3-(5-cianotien-1-il)fenil)-6-etil-2-imino-3-metil-tetrahidropirimidin-4(1H)-ona (**CE3**; R¹ = R⁴ = Me, R⁶ = Me, R²¹ = 5-cianotien-1-ilo) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,1 (s a, 1 H), 10,0 (s, 1 H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,44 (m, 1 H), 7,40-7,26 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 438,7; M+56 = 339,1, T_r HPLC = 7,24 min (isómero syn).

Método CF



Método CF, Etapa 1.

A una solución de carbamato de t-butilo (0,5 g, 4,3 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (5,0 ml) a TA se le añadió NaH (0,17 g, 4,3 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después, se añadió gota a gota una solución de isocianato de metilo (0,3 g, 4,2 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (5,0 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 15 min. Después, la mezcla se vertió en 30 ml de hielo-agua en agitación vigorosa. La solución de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar 0,42 g (rendimiento del 50 %) de metilcarbamotioilcarbamato de terc-butilo **CF1** (R¹ = Me) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,3 (s a, 1 H), 3,19 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,8 (s a, 1 H), 1,5 (s, 9H).

Método CF, Etapa 2.

A una solución de una sal HCl de **AB2** (R⁶ = 3-bromofenilo y R⁷ = Me) (0,2 g, 0,7 mmol) y **CF1** (R¹ = Me) en DMF (2 ml) a TA se le añadieron DIEA (0,5 ml, 2,8 mmol, 4 equiv.) y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI, 0,2 g, 1,0 mmol, 1,4 equiv.). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,34 g de producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexanos para dar 0,17 g (0,4 mmol, 60 %) de 4-(3-bromofenil)-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (**CF2**; R¹ = R⁶ = Me) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,2 (d, 1 H, J = 16,3 Hz), 2,87 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 1,65 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). MS(ESI): MH⁺ = 395,7, 398,7, T_r HPLC = 7,11 min.

Método CF, Etapa 3.

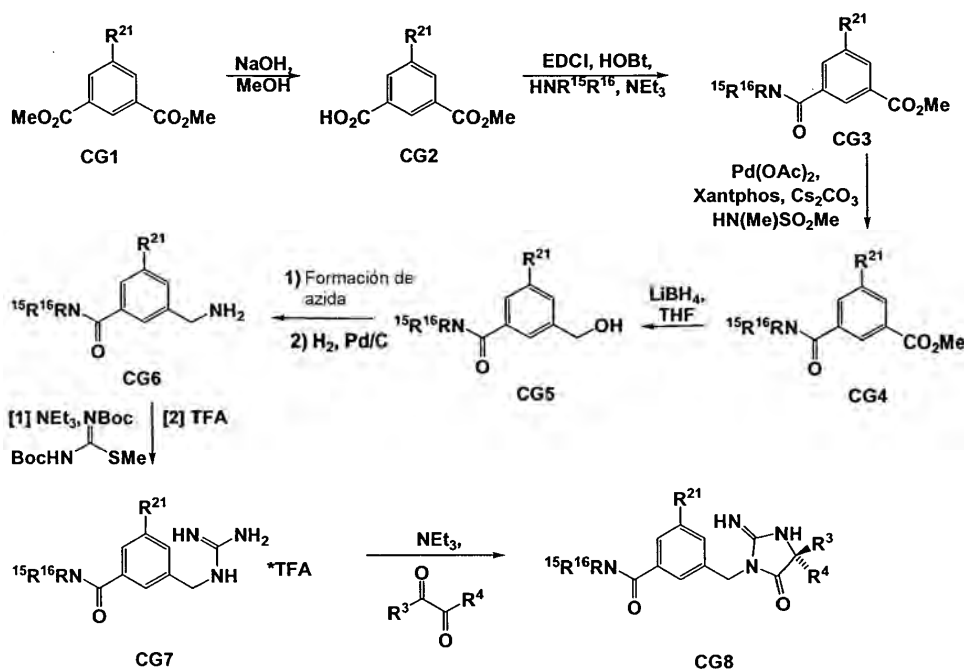
Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (**CF2**; R¹ = R⁶ = Me) (0,25 g, 0,6 mmol), ácido 5-cloro-2-hidroxifenilborónico (R²¹ = 5-cloro-2-hidroxifenilo; 0,2 g, 1,2 mmol, 2 equiv.), Fibrecat (4,26 % de Pd, 0,7 g) y K₂CO₃ ac. 1 N (0,5 ml) en dimetoxietano (DME, 10 ml) o terc-butanol (10 ml) en un vial de proceso de 20 ml Smith equipado con una barra de agitación se cerró herméticamente y se calentó en un optimizador Emrys a 110 °C durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se transfirió a una columna rellena previamente de Si-Carbonato y se eluyó con MeOH/CH₂Cl₂ (1:1). El eluyente se recogió y se concentró a presión reducida para dar 0,32 g del producto en bruto en forma de un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 20-50 %/hexanos) para producir 0,13 g (0,3 mmol, 48 %) de 4-(3-(3-cloro-6-hidroxifenil)-fenil)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (**CF3**; R¹ = R⁶ = Me, R²¹ = 3-cloro-6-hidroxifenilo) en forma de un sólido de color

blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,48-4,32 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 5,68 (s a, 1 H), 3,28 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 3,21 (s, 3H), 2,96(d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 443,7, 445,7$; $\text{M}^+ - 56 = 388,0$, T_r (A) HPLC = 6,99 min.

5 Método CF, Etapa 4.

Se trató 4-(3-(3-cloro-6-hidroxifenil)fenil)-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo (**CF3**; $\text{R}^1 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^{21} = 3\text{-cloro-6-hidroxifenilo}$) (23 mg, 0,05 mmol) con 1 ml de TFA al 30 %/ CH_2Cl_2 a TA durante 30 min. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en acetonitrilo (5 ml) y se evaporó de nuevo para proporcionar 17 mg del producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 10 mg (60 %) de (S)-6-(3-(3-cloro-6-hidroxi-fenil)fenil)-6-etil-2-imino-3-metil-tetrahidropirimidin-4(1H)-ona (**CF4**; $\text{R}^1 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^{21} = 3\text{-cloro-6-hidroxifenilo}$) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,4 (s a, 1 H), 7,6-4,25 (m, 3H), 7,24-6,84 (m, 3H), 3,68 (s a, 1 H), 5,18 (s a, 1 H), 3,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 3,20 (s, 3H), 2,95(d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 1,74 (s, 3H). MS(ESI): $\text{MH}^+ = 344,1$, T_r HPLC (A) = 5,07 min.

Método CG



Método CG, Etapa 1;

Una solución de **CG1** ($\text{R}^{21} = \text{Br}$, 12,29 g, 45 mmol) y NaOH (1,93 g, 49 mmol) en MeOH (70 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la eliminación de MeOH al vacío, el residuo acuoso se ajustó a pH 3 y el sólido resultante se retiró por filtración, y se secó al vacío para dar **CG2** ($\text{R}^{21} = \text{Br}$, 11,41 g, 98 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (m, 1 H), 8,27 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H).

Método CG, Etapa 2;

Una mezcla de **CG2** ($\text{R}^{21} = \text{Br}$, 11,41 g, 44 mmol), EDCI (8,6 g, 45 mmol), dipropilamina (6,2 ml, 44,8 mmol), HOBT (6,0 g, 44,4 mmol) y NEt_3 (10 ml, 72 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a TA durante 48 h. La reacción se lavó con NaHCO_3 sat., agua (1 x), NH_4Cl (1 x), agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 0 % $\rightarrow$ 40 %/ hexanos) para dar **CG3** ($\text{R}^{21} = \text{Br}$, $\text{R}^{15} = \text{R}^{16} = \text{Pr}$, 3,62 g, 24 %).

Método CG, Etapa 3;

Una mezcla de **CG3** ($\text{R}^{21} = \text{Br}$, $\text{R}^{15} = \text{R}^{16} = \text{Pr}$, 3,6 g, 10,5 mmol), $\text{HN}(\text{Me})\text{SO}_2\text{Me}$ (1,4 ml, 16,3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (355 mg, 1,58 mmol), Xantphos (1,41 g, 2,44 mmol), Cs_2CO_3 (5,17 g, 15,8 mmol) en tolueno (40 ml) se desgasificó en una corriente de N_2 durante 10 min, y después se calentó a 95 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite, y el filtrado se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió dos veces a

cromatografía sobre gel de sílice (MeOH 0 % → 3 %/CH₂Cl₂) para dar **CG4** (R²¹ = N(Me)SO₂Me R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 2,65 g, 68 %).

Método CG, Etapa 4;

Se añadió LiBH₄ (THF 2 M, 8 ml, 16 mmol) a una solución de **CG4** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 2,65 g, 7,15 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. Después de 18 h a TA, la reacción se interrumpió con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0 % - 5 %/CH₂Cl₂) para dar **CG5** (R²¹ = N(Me)SO₂Me R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 1,77 g, 72 %).

Método CG, Etapa 5;

Una mezcla de **CG5** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 1,77 g, 5,17 mmol), azida sódica (404 mg, 6,21 mmol) y PPh₃ (2,85 g, 10,87 mmol) en CCl₄ (5 ml) y DMF (20 ml) se agitó a 90 °C durante 5 h, después a TA durante 18 h. La reacción se agitó con agua (10 ml) durante 10 min, y después se diluyó con Et₂O. La capa orgánica se trituró con agua, se filtró, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa (azida reducción).

Método CG, Etapa 6;

El producto del método CG, etapa 5 se disolvió en EtOH (5 ml) y se agitó en presencia de Pd al 10 %/carbono en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de PTFE, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El material resultante se sometió a cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂) para dar **CG6** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 130 mg, 7,5 % de **CG5**).

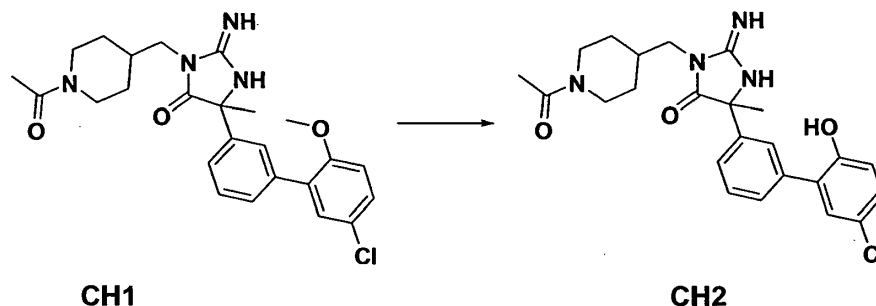
Método CG, Etapa 7;

Una mezcla de **CG6** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 130 mg, 0,38 mmol), 1,3-di(terc-butoxicarbonil)-2-metilisotiurea (110 mg, 0,38 mmol), NEt₃ (55 µl, 0,38 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 48 h. Después de la eliminación de los volátiles al vacío, el material resultante se sometió a cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 5 %/CH₂Cl₂ como eluyente). El intermedio resultante (140 mg, 0,24 mmol) se trató con TFA al 50 %/CH₂Cl₂ a TA durante 3 h, seguido de la eliminación de todos los volátiles al vacío para dar **CG7** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 140 mg, 74 % de **CG6**).

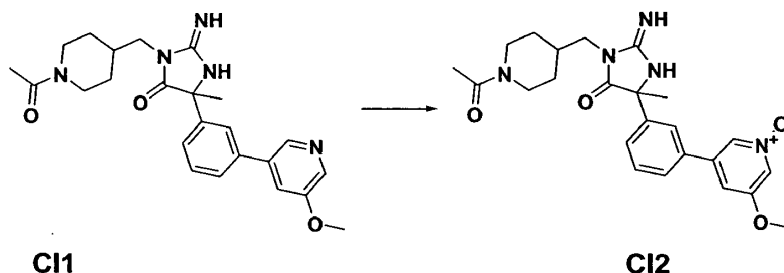
Método CG, Etapa 8;

Una mezcla de **CG7** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, 120 mg, 0,24 mmol), bencilo (50 mg, 0,24 mmol) y NEt₃ (134 µl, 0,96 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de la evaporación de todos los volátiles, el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material resultante se sometió a cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ como eluyente) para dar **CG8** (R²¹ = N(Me)SO₂Me, R¹⁵ = R¹⁶ = Pr, R³ = R⁴ = Ph, 69 mg, 50 %) en forma de la sal formiato. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,4 (m, 13 H), 4,72 (m, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,00 (m, 2H), 2,60 (s, 3 H), 1,59 (m, 2H), 1,39 (m, 2 H), 0,92 (m, 3 H), 0,64 (m, 3 H); LCMS: 576,3 (M+H).

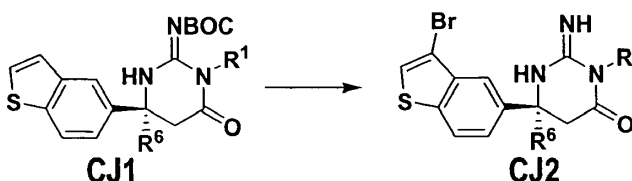
Método CH



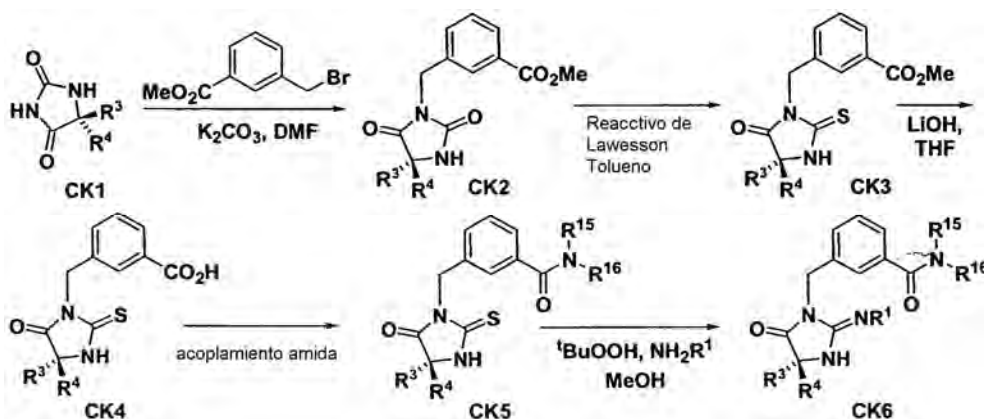
Una solución de 0,35 ml de BBr₃ 1 M en DCM (0,35 mmol) se añadió gota a gota a una solución de **CH1** (52 mg, 0,11 mol) en 1,5 ml de DCM anhidro en baño de hielo. La solución de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 min y durante 2 h a TA. La reacción se interrumpió con 5 ml de MeOH en un baño de hielo. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó sobre columna de fase inversa C18 para dar **CH2** (37,3 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un formiato.

Método CI

- 5 Una solución de **CI1** (20 mg en forma de un formiato; 0,042 mmol) en 4 ml de DCM se trató con mCPBA (0,42 mmol) a TA durante 2 h. La mezcla en bruto se purificó sobre columna de fase inversa C18 para dar el compuesto **CI2**.

Método CJ

10 A una solución de **CJ1** ($R^1 = R^6 = \text{Me}$; 324 mg, 0,87 mmol) en 2,5 ml de CHCl_3 y 2,5 ml de HOAc en un baño de hielo se le añadió NBS (312 mg, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Tras la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso y salmuera. El producto en bruto se purificó sobre columna ultrarrápida para dar un producto que se trató con TFA al 50 % en DCM para dar **CJ2** ($R^1 = R^6 = \text{Me}$ 220 mg, rendimiento del 56 %) después de la evaporación.

Método CK**Método CK, Etapa 1;**

- 25 De forma similar a un procedimiento bibliográfico (Moloney y col., J. Med. Chem. 1997, 2347-2362), se añadió bromometilbenzoato de metilo (7,00 g, 30,5 mmol) a una suspensión de **CK1** ($R^3 = R^4 = \text{Ph}$, 7,00 g, 27,8 mmol) y K_2CO_3 (3,85 g, 27,8 mmol) en DMF (50 ml) a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (1 x), agua (3 x), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto **CK2** (12,7 g, 100 %).

Método CK, Etapa 2;

El compuesto **CK3** se obtuvo a partir de **CK2** usando el método BK, etapa 3.

Método CK, Etapa 3;

CK3 (1,18 g, 2,83 mmol) en THF (15 ml) y LiOH 2 N (4 ml, 8 mmol) se agitaron durante una noche a TA. La mezcla se inactivó con HCl 6 N (2 ml, 12 mmol) y después se repartió entre agua y EtOAc. La capa EtOAc seca se concentró al vacío y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN 10 % $\rightarrow$ 95 %/ H_2O con

HCO₂H al 0,1 %, 30 ml/min caudal sobre una columna preparativa de fase inversa C18) para proporcionar **CK4**.

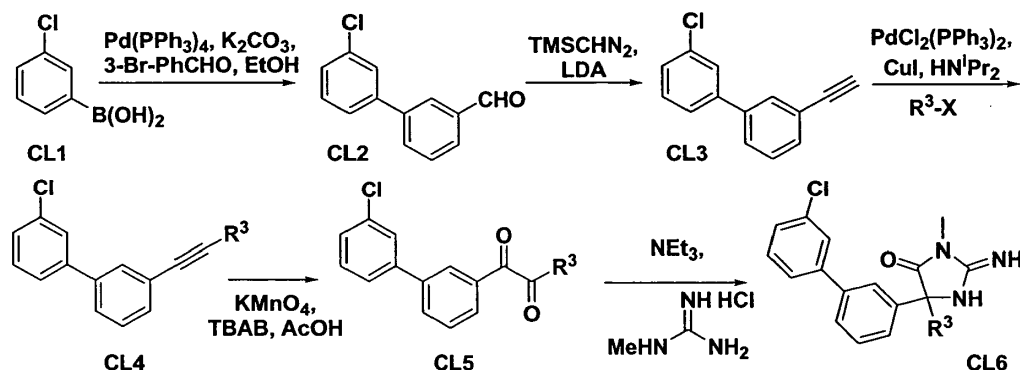
Método CK, Etapa 4;

5 Los compuestos **CK5** se obtuvieron a partir de **CK4** usando el método G, etapa 2.

Método CK, Etapa 5;

Los compuestos **CK6** se obtuvieron a partir de **CK5** usando el método A, etapa 3.

Método CL



Método CL, Etapa 1;

CL2 se obtuvo a partir de **CL1** (ácido 3-clorofenilborónico) siguiendo el método AW.

Método CL, Etapa 2;

Se añadió trimetilsilildiazometano (hexanos 2 M, 2,5 ml, 5,0 mmol) a una solución de LDA (recién preparada a partir de DIPA y ⁿBuLi) en THF a -78 °C. Después de 30 min a -78 °C, se añadió una solución de aldehído **CL2** (900 mg, 4,13 mmol) en THF (5 ml) y la reacción lentamente se calentó a TA durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y después se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 %) para dar **CL3** (752 mg, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,65 (m, 8 H), 3,08 (s, 1 H).

Método CL, Etapa 3;

Una mezcla de **CL3** (202 mg, 0,95 mmol), bromuro de arilo (Ar = 3,5-pirimidinilo, 181 mg, 1,14 mmol), Pd(dba)₂ (27 mg, 47,5 μmol), PPh₃ (25 mg, 95 μmol), CuI (18 mg, 95 μmol) y DIPA (400 μl, 285 μmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 10 min en una corriente de N₂ y después se calentó a 100 °C durante 30 min en un microondas Smith Synthesizer. La reacción se enfrió a TA, se filtró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El material resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0 → 20 %/hexanos) para dar **CL4** (R³ = 3,5-pirimidinilo, 220 mg, 80 %).

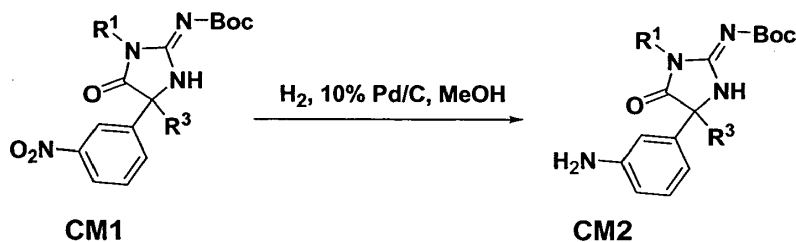
Método CL, Etapa 4;

Una mezcla de **CL4** (R³ = 3,5-pirimidinilo, 210 mg, 0,72 mmol), KMnO₄ (297 mg, 1,88 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 55 mg, 0,17 mmol) en AcOH (263 μl) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 5 %/DCM) para dar **CL5** (R³ = 3,5-pirimidinilo, 154 mg, 66 %).

Método CL, Etapa 5;

La diacetona **CL5** se convirtió en **CL6** como se describe en el Método CG, etapa 8. LCMS (**CL6**, R³ = 3,5-pirimidinil): 378,2 (M+H).

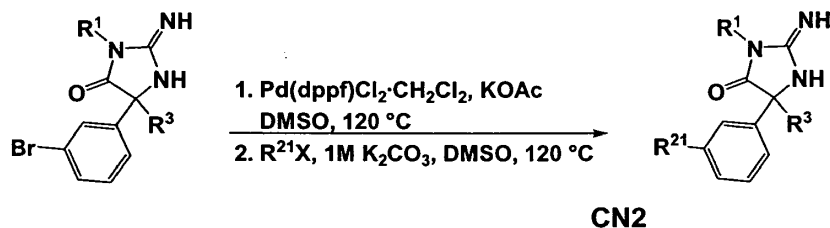
Método CM



5 Método CM, Etapa 1

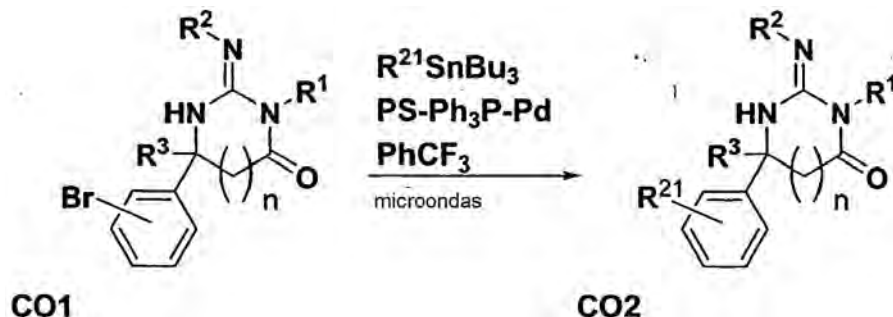
En un matraz de fondo redondo se añadieron **CM1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$; 500 mg, 1,22 mmol), metanol (20 ml) y Pd al 10 %/C (200 mg). La mezcla se hidrógeno mediante un globo de hidrógeno durante 3 horas 40 min en agitación. Después de la filtración, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida Analogix (EtOAc/Hexano = 0 %-50 %) para producir **CM2** ($R^1 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$; 443 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. PM observado (M+H) 381,2, (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 9,13$ (s, a, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,68-6,57 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Método CN

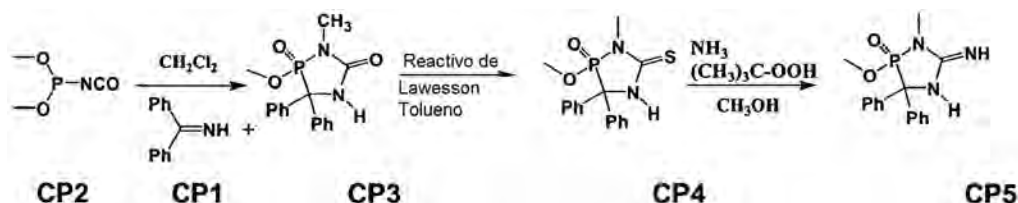


En un tubo a presión Ace se añadieron **CN1** ($R^3 = \text{fenilo}$; $R^1 = \text{Me}$; 100 mg, 0,290 mmol), bis(pinacolato)diboro (81,0 mg, 0,319 mmol), KOAc (85,0 mg, 0,87 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24 mg, 0,029 mmol) y DMSO anhidro (1,0 ml). Después, la reacción se calentó a 120 °C (temperatura del baño de aceite) en agitación durante 2 horas 15 min. Después del enfriamiento a TA, a la reacción se le añadieron 3,5-dibromo piridina (206 mg, 0,87 mmol), DMSO anhidro (1,0 ml) y K_2CO_3 ac. 1 M (1,45 ml, 1,45 mmol). Después, la reacción se calentó a 120 °C en agitación durante 45 min. Después del enfriamiento a TA, la reacción se vertió en agua fría. La capa acuosa se extrajo por DCM (3 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo concentrado se purificó en primer lugar por TLC preparativa (NH_3 7 M/MeOH:DCM = 1:10) y después HPLC preparativa (fase inversa, columna C-18, HCOOH al 0,1 %/ CH_3CN : HCOOH al 0,1 %/ H_2O = 10 %-100 %) para proporcionar el producto deseado **CN2** (sal del ácido fórmico; $R^3 = \text{fenilo}$; $R^1 = \text{Me}$; $R^{21} = 3'-(5\text{-bromopiridilo})$; 53,5 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. PM observado (M+H) 421,1, (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8,83$ -8,50 (m, a 2H), 8,21 (s, 1 H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 3,22 (s, 3H).

Método CO



Un tubo para microondas se cargó con **CO1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{ciclopropilo}$, $n = 0$) (30 mg, 0,097 mmol), $\text{PS-Ph}_3\text{P-Pd}$ (49 mg, 0,12 mmol), y $\text{R}^{21}\text{SnBu}_3$ ($R^{21} = 2\text{-pirazinilo}$) (43 mg, 0,12 mmol) en forma de una solución en 1 ml de PhCF_3 . El tubo se cerró herméticamente, se evacuó y se llenó de nuevo con N_2 (5 x). Después, la mezcla se expuso a irradiación por microondas (110 °C, 30 min). La mezcla resultante se filtró con muchos lavados de MeOH. La concentración del filtrado dio un producto en bruto que se sometió a RP-HPLC para dar **CO2** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{c-Pr}$, $n = 0$, $R^{21} = 2\text{-pirazinilo}$) en forma de la sal formiato (12 mg, 0,063 mmol, 35 %). T_r LCMS = 3,58 min, $m/e = 308,2$ (M+H).

Método CP**5 Método CP; Etapa 1: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-ona, 2-metoxi-1-metil-3,3-difenil-2-óxido (CP3)**

Usando métodos similares a los descritos por I. V. Konovalova y col. (Zhurnal Obshchei Khimii, 50(7), 1653-1654), se añade 1,0 equivalente de éster dimetilico del ácido fosforisocianatidoso (**CP2**) a una solución de benzofenona imina (**CP1**) en tolueno y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 h. La retirada del disolvente y la purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionan el compuesto del título (**CP3**).

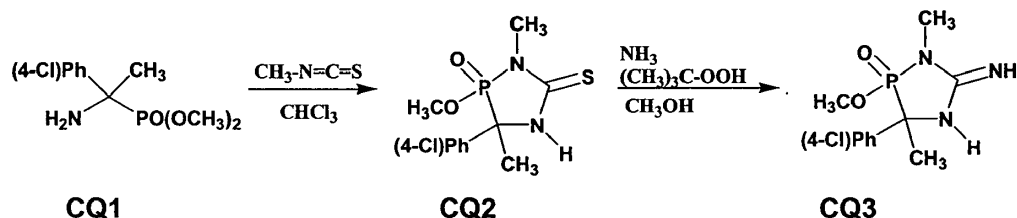
10 Método CP, Etapa 2: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-tiona, 2-metoxi-1-metil-3,3-difenil-2-óxido (CP4)

A una solución de **CP3** en tolueno (o xileno) se le añade reactivo de Lawesson (1,2 equivalentes), y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría y se vierte en agua fría. La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se filtra, y el disolvente se retira. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (**CP4**).

20 Método P1, Etapa 3: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-3,3-difenil-2-óxido (CP5)

Usando una ruta similar a la que se ha descrito en el Método A, etapa 3, se usa **CP4** para preparar el compuesto del título (**CP5**).

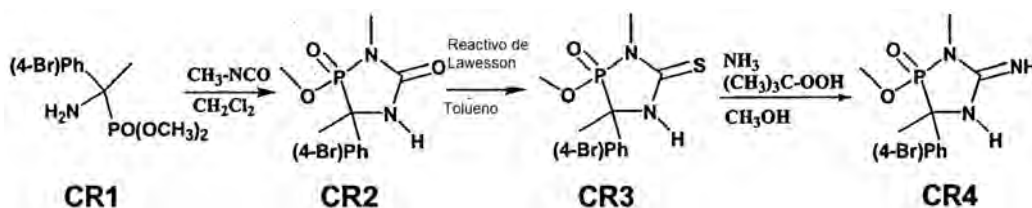
Como una variante del Método **CP**, se trata benzofenona imina (**CP1**) con 1,0 equivalente de éster dimetilico del ácido fosforisocianatidoso $[(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P-N}=\text{C}=\text{S}]$, dando directamente **CP4**, que se convierte en **CP5** como se describe en el Método **CP**, Etapa 3.

Método CQ**30 Método CQ, Etapa 1: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-tiona, 2-metoxi-1-metil-3-metil-3-(4-clorofenil)-2-óxido (CQ2)**

Usando un procedimiento similar al descrito por R. Merten y col. [(Chem. Ber., 102, 2143 (1969))], se añade isotiocianato de metilo (1,2 equivalentes) a una solución de [1-amino-1-(4-clorofenil)etilfosfonato de dimetilo (**CQ1**)] en cloroformo y la mezcla se calienta gradualmente a reflujo. Después de 2 h a reflujo, la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporciona el compuesto del título.

40 Método CQ, Etapa 2: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-3-metil-3-(4-clorofenil)-2-óxido (CQ3)

Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CQ2** para preparar el compuesto del título.

Método CR

Método CR, Etapa 1: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-ona, 2-metoxi-1-metil-3-metil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CR2)

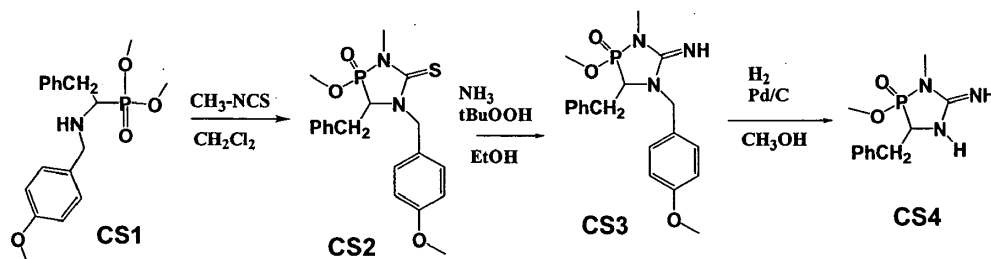
Usando un procedimiento similar al descrito por R. Merten y col. [(Chem. Ber., 102, 2143 (1969))], se añade isocianato de metilo (1,2 equivalentes) a una solución de [1-amino-1-(4-bromo)fenil]etilfosfonato de dimetilo (**CR1**) en cloroformo y la mezcla se calienta gradualmente a reflujo. Después de 2 h a reflujo, la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporciona el compuesto del título (**CR2**).

Método CR, Etapa 2: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-iona, 2-metoxi-1-metil-3-metil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CR3)

A una solución de **CR2** en tolueno o xileno se le añade reactivo de Lawesson (1,2 equivalentes), y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría y se vierte en agua fría. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se filtra, y el disolvente se retira. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título.

Método CR, Etapa 3: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-3-metil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CR4)

Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CR3** para preparar el compuesto del título.

Método CS**Método CS, Etapa 1: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-iona, 2-metoxi-4-(4-metoxi)fenilmetil)-1-metil-3-fenilmetil-2-óxido (CS2)**

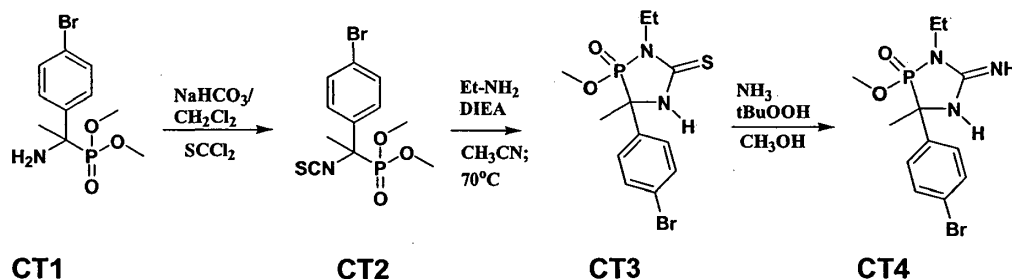
Usando un procedimiento similar al descrito por R. Merten y col. [(Chem. Ber., 102, 2143 (1969))], se añade isotiocianato de metilo (1,2 equivalentes) a una solución de [1-(4-metoxi)fenil]etilfosfonato de dimetilo (**CS1**) en cloroformo y la mezcla se calienta gradualmente a reflujo. Después de 2 h a reflujo, la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporciona el compuesto del título.

Método CS, Etapa 2: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-4-(4-metoxi)fenilmetil)-1-metil-3-fenilmetil-2-óxido (CS3)

Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CS2** para preparar el compuesto del título.

Método CS, Etapa 3: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-3-fenilmetil-2-óxido (CS4).

Una solución de **CS3** en metanol se hidrogena a 1 atm en presencia de Pd al 5 % en mol/C, produciendo el compuesto del título después de la filtración y la purificación por cromatografía ultrarrápida.

Método CT

Método CT, Etapa 1: [(4-bromofenil)-1-isotiocianato]etilfosfonato de dimetilo

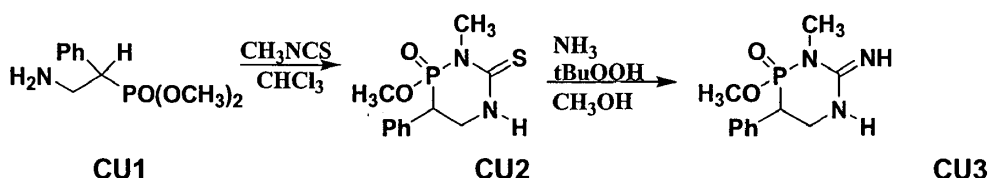
A una mezcla de **CT1** en DCM y bicarbonato sódico acuoso 0,1 N (1,0 equivalente) se le añade tiofosgeno (1,5 equivalentes), y la mezcla se agita durante 4 h a TA. Se añade agua, y la fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el producto **CT2** que se usa sin purificación.

Método CT, Etapa 2: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-tiona, 2-metoxi-1-etil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CT3)

A una solución de **CT2** en acetonitrilo se le añaden etilamina (2 equivalentes) y diisopropiletilamina (2 equivalentes) y la solución se calienta lentamente a reflujo durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título.

Método CT Etapa 3: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-etil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CT4)

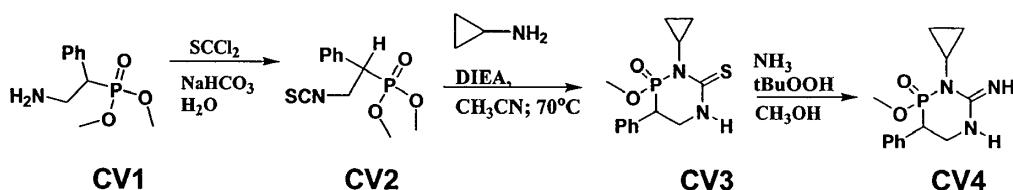
Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CT3** para preparar el compuesto del título.

Método CU**Método CU, Etapa 1: 1,5,2-Diazafosforin-6(1H)-tiona, 1-metil-2-metoxi-3-fenil-2-óxido (CU2)**

Usando un procedimiento similar al descrito por R. Merten y col. [(Chem. Ber., 102, 2143 (1969))], se añade isotiocianato de metilo (1,2 equivalentes) a una solución de (2-amino-1-fenil)etilfosfonato de dimetilo (**CU1**) en cloroformo y la mezcla se calienta gradualmente a reflujo. Después de 2 h a reflujo, la mezcla se enfría y el disolvente se retira por evaporación. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida proporciona el compuesto del título.

Método CU, Etapa 2: 1,5,2-Diazafosforin-6(1H)-imina, 1-metil-2-metoxi-3-fenil-2-óxido (CU3)

Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CU2** para preparar el compuesto del título.

Método CV**Método CV, Etapa 1: (2-isotiocianato-1-fenil)etilfosfonato de dimetilo (CV2)**

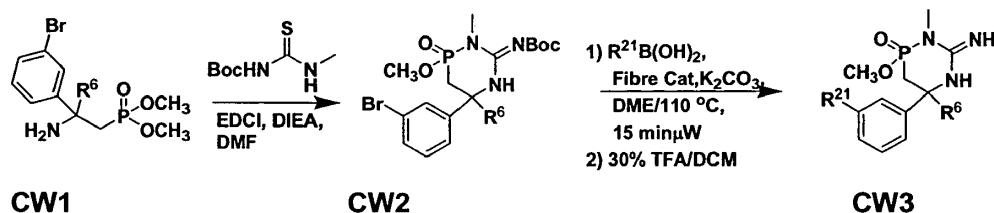
A una mezcla de **CV1** en cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso 0,1 N (1,0 equivalente) se le añade tiofosgeno (1,5 equivalentes), y la mezcla se agita durante 4 h a TA. Se añade agua, y la fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el producto que se usa sin purificación.

Método CV, Etapa 2: 1,5,2-Diazafosforin-6(1H)-tiona, 1-ciclopropil-2-metoxi-3-fenil-2-óxido (CV3)

A una solución de **CV2** en acetonitrilo se le añaden ciclopropilamina (2 equivalentes) y diisopropiletilamina (2 equivalentes) y la solución se calienta a reflujo durante 2 h. Después de la eliminación del disolvente, el producto se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar el producto del título.

Método CV Etapa 3: 1,4,2-Diazafosfolidin-5-imina, 2-metoxi-1-ciclopropil-3-(4-bromo)fenil-2-óxido (CV4)

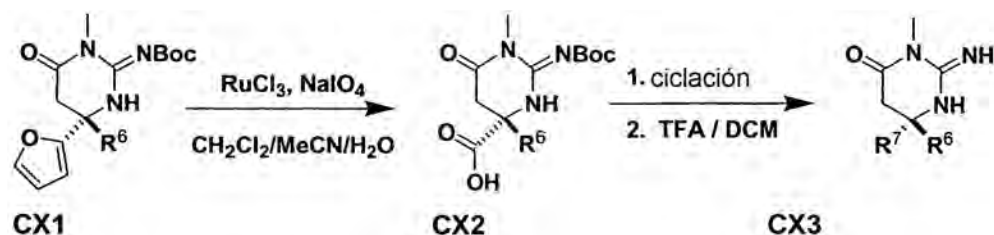
Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **CV3** para preparar el compuesto del título.

Método CW**5 Método CW; Etapa 1: Boc-1,5,2-diazafosforin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-4-(3-arilfenil)-2-óxidos (CW2)**

La reacción de metilcarbamotioilcarbamato de terc-butilo con **CW1** ($R^6 = \text{Me}$) usando EDCI y DIEA en DMF proporciona **CW2** ($R^6 = \text{Me}$) después de la purificación.

10 Método CW; Etapa 2: 1,5,2-Diazafosforin-5-imina, 2-metoxi-1-metil-4-(3-(m-cianofenil)fenil)-2-óxido (CW3)

Siguiendo el procedimiento de Sauer, D. R. y col., Org. Lett., 2004, 6, 2793-2796, la reacción de Suzuki de **CW2** ($R^6 = \text{Me}$) con ácidos aril borónicos usando catalizadores de Pd de soporte de polímeros, tal como Fibre Cat o PS-PPh₃-Pd en condiciones de calentamiento por microondas proporciona **CW3** ($R^6 = \text{Me}$ y $R^{21} = \text{m-CN-Ph}$) de la invención después de la desprotección Boc posterior.

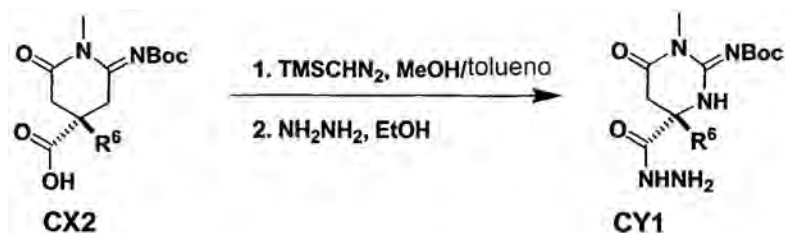
Método CX**20 Método CX, Etapa 1. Ácido (S)-2-(terc-Butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carboxílico**

A una solución de 4-(furan-2-il)-1,4-dimetil-6-oxo-tetrahidropirimidin-2(1H)-ilidenocarbamato de (S)-terc-butilo **CX1** ($R^6 = \text{Me}$) (1,12 g, 3,64 mmol, preparada usando el Método CF) en DCM (7 ml) se le añadieron MeCN (7 ml) y H₂O (10,5 ml) seguido de RuCl₃·H₂O (7,6 mg, 0,036 mmol, 1 % en mol), y NaIO₄ (11,6 g, 54,2 mmol, 15 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 0,90 g (86 %) de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carboxílico **CX2** ($R^6 = \text{Me}$) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (CD₃OD): δ 3,17 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,57 (s, 3H).

30 Método CX, Etapa 2, (6S)-2-Imino-3,6-dimetil-6-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-tetrahidropirimidin-4(1H)-ona (CX3)

A una solución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carboxílico (**CX2**, $R^6 = \text{Me}$, 0,035 g, 0,12 mmol) en DMF (0,24 ml) se le añadieron TBTU (0,040 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.), HOBT (0,0035 mg, 0,024 mmol, 0,2 equiv.) y DIEA (0,107 ml, 0,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzamidina (0,028 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 2 h más, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en THF (0,4 ml) y después se añadió TBAF (1 M en THF, 0,099 ml, 0,9 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (20 ml), que se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), y se concentró al vacío. El residuo se trató con TFA al 30 %/DCM (1 ml) a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (B) para dar 0,015 g (26 %) de (6S)-2-imino-3,6-dimetil-6-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-tetrahidropirimidin-4(1H)-ona (**CX3**; $R^6 = \text{Me}$, $R^7 = 3-(3-(\text{trifluorometil})\text{fenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-5-il}$) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,40 (m, 2H), 8,04 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,90 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 354,2, T_r HPLC (A) = 6,234 min.

Método CY

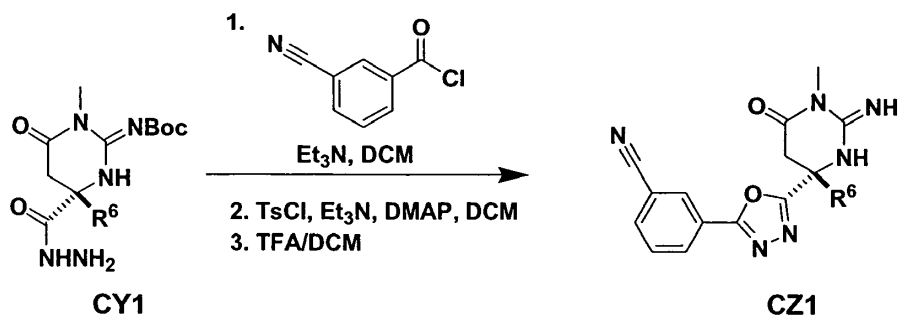


5 (S)-2-(terc-Butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carbohidrazida

A una solución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carboxílico **CX2** ($R^6 = \text{Me}$) (0,357 g, 1,25 mmol) en 1:5 de MeOH/tolueno (3 ml) se le añadió TMSCHN₂ (2M en hexano, 1,9 ml, 3,8 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0,37 g (100 %) de 2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carboxilato de (S)-metilo en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,80 (s, 1 H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (s, 1 H), 2,79 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,50 (s, 3H).

A una solución de 2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidina-4-carboxilato de (S)-metilo (0,074 g, 0,25 mmol) en EtOH (0,5 ml) se le añadió NH₂NH₂ (0,023 ml, 0,75 mmol, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 0,074 g (100 %) de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carbohidrazida (**CY1**, $R^6 = \text{Me}$) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,95 (s, 1 H), 3,11 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 3H).

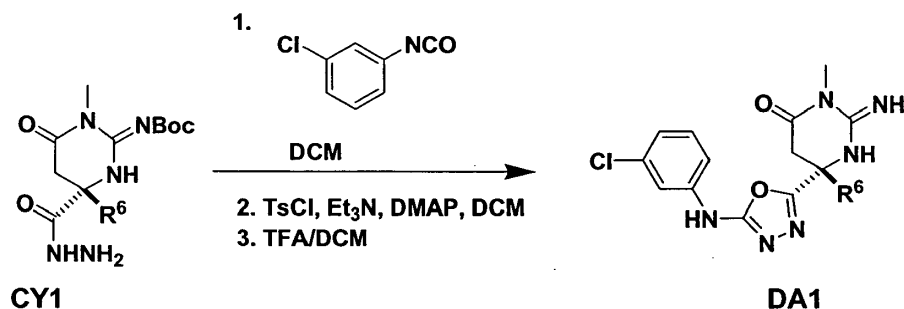
Método CZ



3-((S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo

A una solución de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carbohidrazida (**CY1**; $R^6 = \text{Me}$, 0,037 g, 0,12 mmol) en DCM (0,3 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (0,035 ml, 0,24 mmol, 2 equiv.) seguido de cloruro de 3-cianobenzoylo (0,027 g, 0,16 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se concentró al vacío. Después, el residuo se trató con TsCl (0,035 g, 0,18 mmol, 1,5 equiv.), Et₃N (0,046 ml, 0,31 mmol, 2,6 equiv.) y DMAP (0,002 g, 0,016 mmol, 0,13 equiv.) en DCM (0,25 ml) a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trató con TFA al 30 %/DCM (1 ml) a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (B) para dar 0,006 g (12 %) de 3-((S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (**CZ1**; $R^6 = \text{Me}$). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,49 (m, 2H), 8,12 (d, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 3,75 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 311,2, T_R HPLC (A) = 4,175 min.

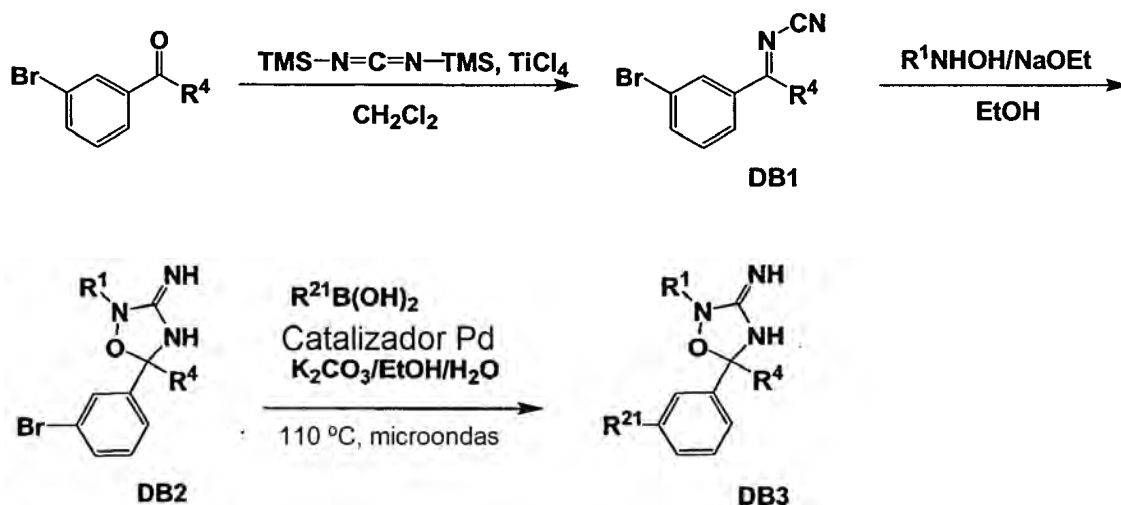
Método DA



5 (S)-6-(5-(3-Clorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-imino-3,6-dimetil-tetrahidropirimidin-4(1H)-ona

A una solución de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidina-4-carbohidrazida (CY1, $R^6 = \text{Me}$, 0,030 g, 0,10 mmol) en DCM (0,25 ml) se le añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,015 ml, 0,20 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y después los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se trató con TsCl (0,020 g, 0,10 mmol, 1 equiv.), Et_3N (0,083 ml, 0,60 mmol, 6 equiv.), y DMAP (0,002 g, 0,016 mmol, 0,16 equiv.) en DCM (0,25 ml) a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trató con TFA al 30 %/DCM (1 ml) a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (B) para dar 0,006 g (10 %) de (S)-6-(5-(3-clorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-imino-3,6-dimetil-tetrahidropirimidin-4(1 H)-ona (DA1; $R^6 = \text{Me}$). ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,78 (t, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,17 (dt, 1 H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 335,3$, T_R HPLC (A) = 5,710 min.

Método DB

Método DB, Etapa 1; (1-(3-Bromofenil)etilideno)cianamida (DB1, $R^4 = \text{Me}$)

Siguiendo el procedimiento de Cuccia, S.J.; Fleming, L.B.; Francia, D.J. Synth. Comm. 2002, 32 (19), 3011-3018, se disolvió 3-bromoacetofenona (2,0 g, 10 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de DCM. Se añadió gota a gota una solución 1,0 N de tetracloruro de titanio en DCM (20 ml, 20 mmol, 2 equiv.) durante 15 min y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió Bis-trimetilsililcarbodiimida (5,0 ml, 22 mmol, 2,2 equiv.) en 5 ml de DCM durante 15 min y la reacción se agitó durante 16 h en una atmósfera de argón. La reacción se vertió en 200 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo con 3 x 200 ml de DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 2,3 g (100 %) de (1-(3-bromofenil)etilideno)cianamida (DB1, $R^4 = \text{Me}$) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 2,82 (s, 3H).

Método DB, Etapa 2; 5-(3-Bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina (DB2, $R^4 = \text{Me}$)

A una solución de la sal HCl de metilhidroxilamina (0,19 g, 2,2 mmol, 1 equiv.) en etanol (25 ml) a 25 °C se le añadió una solución al 21 % de NaOEt en etanol (0,75 ml, 2,0 mmol, 0,9 equiv.) seguido de (1-(3-bromofenil)etilideno)cianamida (0,50 g, 2,2 mmol, 1 equiv.). Después de agitar a 25 °C durante 10 min, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (25 ml), la mezcla se filtró, y el disolvente se retiró al

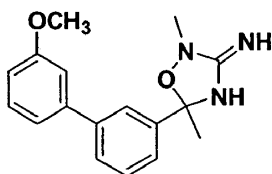
vacío para dar 0,5 g (83 %) de 5-(3-bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina (**DB2**, $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$) en forma de un aceite incoloro: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,63 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 2,0, 1,1$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 3,28 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI) m/e 270,0, 272,0 (M^+H) $^+$.

5 Método DB, Etapa 3; 5-(3-(3-Clorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina

A una solución de 5-(3-bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina (25 mg, 0,093 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de K_2CO_3 (0,22 ml, 0,22 mmol) y $\text{PS-PPh}_3\text{-Pd}$ (46 mg, 0,0046 mmol). La muestra se calentó en un microondas Emrys Optimizer a 110 °C durante 10 min. La resina se retiró por filtración y se aclaró alternativamente tres veces con CH_2Cl_2 (5 ml) y CH_3OH (5 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar 12,3 mg (44 %) de 5-(3-(3'-clorofenil)-fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina (**DB3**; $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Me}$, $R^{21} = 3\text{-clorofenilo}$) en forma de un aceite incoloro: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,69 (s, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS (ESI) m/e 302,0, 304,0 (M^+H) $^+$.

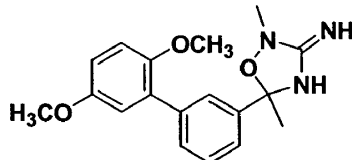
Usando un procedimiento similar, también se prepararon los siguientes compuestos.

5-(3-(3-Metoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



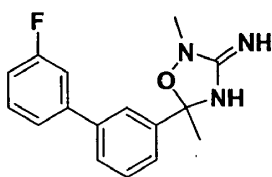
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,72 (s, 1 H), 7,62 (dt, 1 H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS m/e 298,1 (M^+H)

5-(3-(2,5-Dimetoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



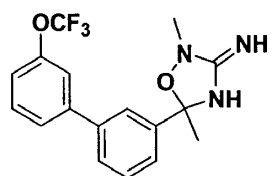
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,67 (s, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,45 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS m/e 328,1 (M^+H)

5-(3-(3-Fluorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



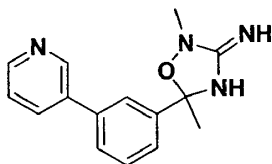
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,71 (s, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 3,29 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS m/e 286,0 (M^+H)

5-(3-(3-Trifluorometoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



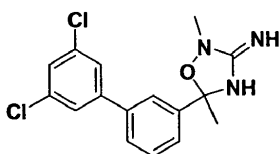
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,70 (s, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS m/e 352,1 (M^+H)

5-(3-(3-Piridil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



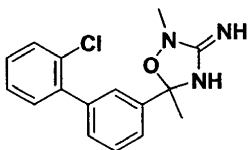
5 ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,17 (s, 1 H), 8,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,72 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). MS m/e 269,1 (M^+H)

5-(3-(3,5-Diclorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



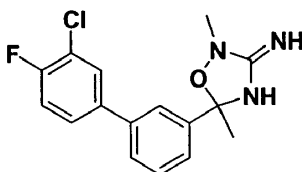
10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,66 (s, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1 H), 3,30 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS m/e 336,1 (M^+H)

15 5-(3-(2-Clorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



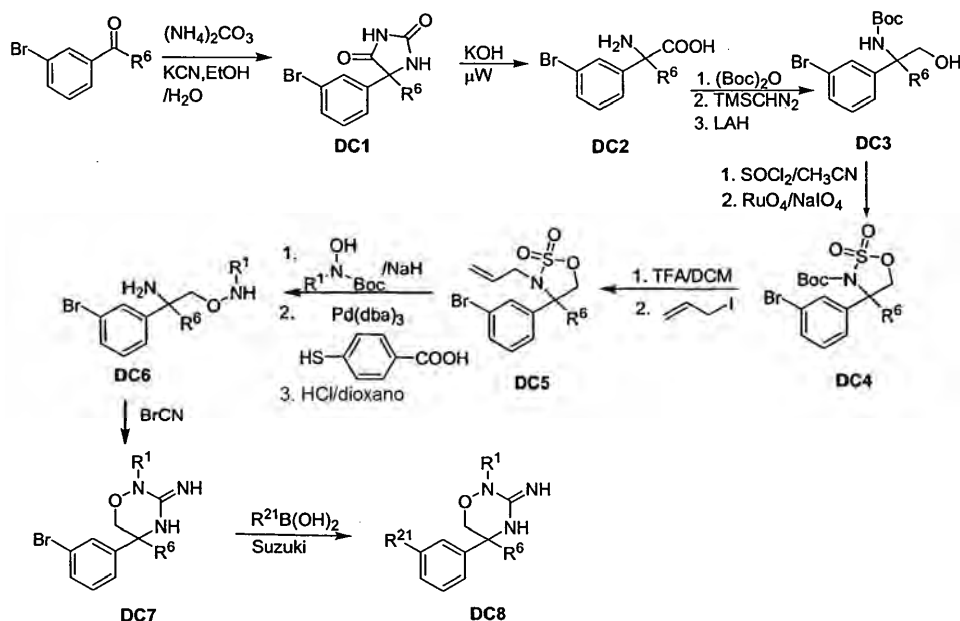
20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,59 (m, 1 H), 7,50 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS m/e 302,1 (M^+H)

5-(3-(3-Cloro-4-fluorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazolidin-3-imina



25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,65 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS m/e 320,1 (M^+H)

Método DC



5 Método DC, Etapa 1, 5-(3-Bromofenil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

Una mezcla de 3-bromoacetofenona (10 g, 50 mmol), KCN (8,16 g, 130 mmol, 2,5 equiv.) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (21,7 g, 225 mmol, 4,5 equiv.) en EtOH/ H_2O (1:1, 110 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, hexano, y después se secó para dar 12,6 g (93 %) de 5-(3-bromofenil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona en forma de un sólido de color blanquecino (**DC1**; $\text{R}^6 = \text{Me}$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,64 (s, 1 H), 7,45 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3H).

Método DC, Etapa 2. Ácido 2-amino-2-(3-bromofenil)propanoico

Se disolvió 5-(3-bromofenil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (**DC1**; $\text{R}^6 = \text{Me}$) (1,5 g, 5,6 mmol) en 15 ml de KOH 1 N, calentado a 185 °C en un reactor para microondas (Emrys Optimizer) durante 2 h. Después, la mezcla se acidificó cuidadosamente usando HCl conc. a pH ~2. La mezcla se extrajo una vez con Et₂O (20 ml). La capa acuosa se concentró al vacío para dar 1,6 g (100 %) de ácido 2-amino-2-(3-bromofenil)-2-propanoico (**DC2**; $\text{R}^6 = \text{Me}$) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,75 (t, J = 2,0, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 1,99 (s, 3H).

Método DC, Etapa 3, Ácido 2-(3-Bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonil)propanoico

A una solución de ácido 2-amino-2-(3-bromofenil)-propanoico (**DC2**; $\text{R}^6 = \text{Me}$) (10,5 g, 43 mmol) en KOH 1 N (105 ml) y dioxano (70 ml) a 0 °C se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20,6 g, 95 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a 100 ml. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después de la acidificación con KHSO_4 2 N a pH 2-3, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa de EtOAc combinada se lavó con H_2O (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 11,7 g (79 %) de ácido 2-(3-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonilo)propanoico en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de ácido 2-(3-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonilo)propanoico (11,3 g, 32,8 mmol) en MeOH (35 ml) se le añadió tolueno (175 ml) seguido de TMSCHN₂ (2 M en hexano, 44 ml, 98 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 11,8 g (100 %) de 2-(3-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonil)propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,59 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 3,70 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

A una solución de 2-(3-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonilo)propanoato de metilo (11,8 g, 33 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se le añadió LAH en polvo (3,1 g, 82,0 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C y se dejó calentar a TA durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y la reacción se interrumpió añadiendo lentamente 3 ml de H_2O . La mezcla se diluyó con DCM (500 ml) seguido de la adición de NaOH 1 N (6 ml) y H_2O (9 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 10 g (95 %) de 2-(3-bromofenil)-1-

hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**DC3**; R⁶ = Me) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,49 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,35-7,39 (m, 1 H), 7,27-7,30 (m, 1 H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,72 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,41 (s a, 9H).

5 Método DC, Etapa 4; 3-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido

A una solución de SOCl₂ (5,7 ml, 2,5 equiv.) en CH₃CN seco (37 ml) en una atmósfera de argón enfriada a -40 °C se le añadió gota a gota 2-(3-bromofenil)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**DC3**; R⁴ = Me) (10,3 g, 31 mmol) en CH₃CN seco (27 ml) seguido de la adición de piridina seca (12,4 ml, 160 mmol, 5 equiv.). Después, la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a aproximadamente 30 ml. Se añadió EtOAc (30 ml) y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 10,4 g (89 %) de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2-óxido en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,64 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,52 (c, J = 9,5 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,42 (s a, 9H).

A una solución de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2-óxido (10,4 g, 28 mmol) en CH₃CN (50 ml) a 0 °C se le añadió RuO₄ (0,5 %, ac. estabilizado, 50 mg, 0,1 % en peso) en H₂O (10 ml) y NaIO₄ (8,9 g, 41,5 mmol, 1,5 equiv.) en H₂O (35 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre Et₂O (200 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 10,8 g (100 %) de 3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido (**DC4**; R⁶ = Me) en forma de un sólido de color blanco (~10,8 g, rendimiento: 100 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,56 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,41 (dd, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 20,4 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

25 Método DC, Etapa 5; 3-Alil-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido

Se disolvió 3-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido (**DC4**; R⁶ = Me) (10,8 g, 28 mmol) en TFA al 25 % en DCM (40 ml, 5 equiv.) y la mezcla se dejó en reposo a TA durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 7,3 g (91 %) de 4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,59 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,59 (m, 2H), 1,82 (s, 3H).

A una solución de 4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido (7,3 g, 25 mmol) en DCM (77 ml) se le añadió yoduro de alilo (9,1 ml, 100 mmol, 4 equiv.) seguido de BnBu₃NCl (0,39 g, 1,3 mmol) y NaOH al 40 % (28 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 5-20 %/hexanos dio 8,3 g (100 %) de 3-alil-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido (**DC5**; R⁶ = Me) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,64 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77-5,89 (m, 1H), 5,19-5,33 (m, 2H), 4,38 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 23,7 Hz, 2H), 3,46-3,68 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

40 Método DC, Etapa 6; N-(2-(3-bromofenil)-2-amino)prop-1-oxi)-metilamina

A una suspensión de NaH (60 %, 0,14 g, 1,5 equiv.) en 0,5 ml de DMF anhidra se le añadió hidroximetilcarbamato de *terc*-butilo (0,52 g, 1,5 equiv.) en 1,5 ml de DMF. Después de agitar a TA durante 15 min, se añadió gota a gota una solución de 3-alil-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1,2,3]-oxatiazolidina-2,2-dióxido (**DC5**; R⁶ = Me) (0,78 g, 2,3 mmol) en 6 ml de DMF anhidra. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y HCl 1 N (3 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 0,45 g (41 %) de un producto que se usó sin purificación.

A una solución del producto anterior (3,86 g, 8,1 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una mezcla agitada previamente (15 min) de Pd₂(dba)₃ (0,51 g, 0,41 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfo)butano (0,25 g, 0,41 mmol) en THF (5 ml) seguido de ácido tiosalicílico (2,2 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 50 %/hexanos para dar 1,3 g (37 %) de producto en forma de un aceite que se disolvió en HCl 4 M/dioxano (11 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con CHCl₃ (10 ml) seguido de tratamiento con NaOH 1 N a pH ~12. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 0,56 g (76 %) de N-(2-(3-bromofenil)-2-amino)prop-1-oxi)-metilamina (**DC6**; R⁶ = Me, R¹ = Me) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 28,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

60 Método DC, Etapa 7; 5-(3-Bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina

A una solución de N-(2-(3-bromofenil)-2-amino)prop-1-oxi)-metilamina (**DC6**; R⁶ = Me, R¹ = Me) (0,76 g, 2,9 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió BrCN (0,46 g, 4,4 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl₃ (20 ml) y se lavó con NaOH 2 N (10 ml). La capa acuosa se

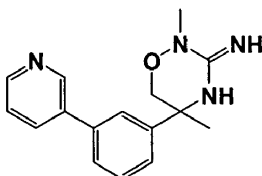
extrajo con CHCl_3 (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 0,82 g (100 %) de 5-(3-bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina (**DC7**; $\text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,59 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,14 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 57,7$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).

Método DC, Etapa 8; 5-(3-(3-Cianofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina

Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina (**DC7**; $\text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$) (0,025 g, 0,088 mmol, 1 equiv.), ácido 3-cianofenilborónico (0,019 g, 0,13 mmol, 1,5 equiv.), FibreCat (40 mg), etanol anhidro (1,5 ml), y una solución acuosa 1 N de K_2CO_3 (0,12 ml, 0,12 mmol, 1,4 equiv.) en un vial para microondas se calentó en un reactor para microondas (Emrys Optimizer) a 110 °C durante 15 min. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. (B) para dar 0,012 g (44 %) de 5-(3-(3-cianofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina (**DC8**; $\text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^{21} = 3\text{-cianofenilo}$) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,67 (s, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,85 (m, 2H), 7,50-7,66 (m, 5H), 7,35 (m, 1 H), 4,22 (dd, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 48,6$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 307,3 (M^+H)

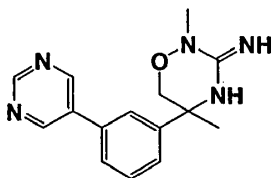
Usando un procedimiento similar, también se prepararon los siguientes compuestos:

5-(3-(3-Piridil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



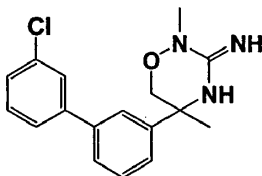
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,85 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,76 (m, 1 H), 8,65 (m, 1 H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 1 H), 4,26 (dd, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 37,4$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). MS m/e 283,2 (M^+H)

5-(3-(3-Pirimidil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



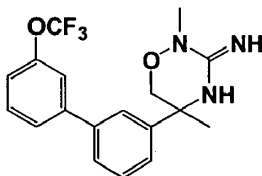
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,77 (s a, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,46 (m, 1 H), 4,23 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 45,9$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,77 (s, 3H). MS m/e 284,2 (M^+H)

5-(3-(3-Clorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



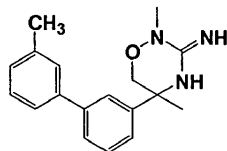
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,63 (s, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,46-7,55 (m, 5H), 7,31-7,7,40 (m, 3H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 54,4$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 316,2 (M^+H)

5-(3-(3-Trifluorometoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



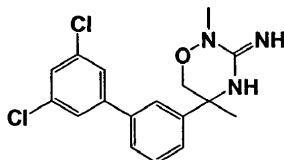
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,72 (s, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 1 H), 7,32-7,34 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 4,21 (dd, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 53,0$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 366,2 (M^+H)

5 **5-(3-(3-Toluil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina**



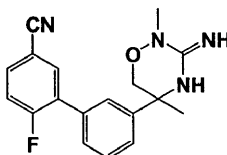
10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,61 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 58,2$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 296,4 (M^+H)

5-(3-(3,5-Diclorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



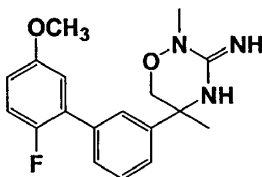
15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,71 (s, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 7,47 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 54,9$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 350,2 (M^+H)

20 **5-(3-(2-Fluoro-5-cianofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina**



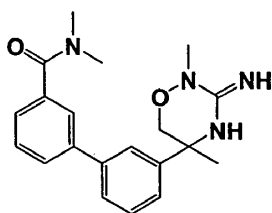
25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,50 (s, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 7,77 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 1 H), 7,27 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 50,4$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 325,1 (M^+H)

5-(3-(2-Fluoro-5-metoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



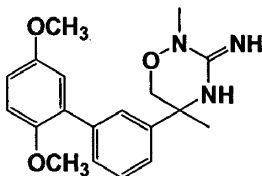
30 ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,53 (s, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (m, 1 H), 7,07 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 4,19 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 58,5$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). MS m/e 330,1 (M^+H)

35 **5-(3-(3-Dimetilaminocarbonilfenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina**



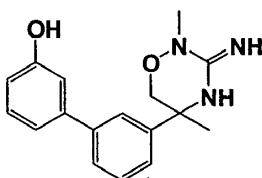
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,58 (s, 1 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,26-7,65 (m, 8H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 54,7$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,75 (s, 3H). MS m/e 353,2 (M^+H)

5-(3-(2,5-Dimetoxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



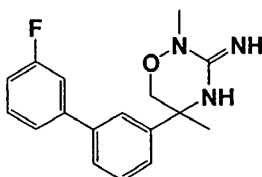
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,50 (s, 1 H), 7,99 (s a, 1 H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 6,84-6,94 (m, 3H), 4,18 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 65,4$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). MS m/e 342,2 (M^+H)

5-(3-(3-Hidroxifenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



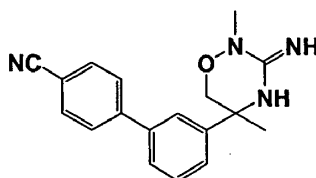
^1H RMN (CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,39-7,54 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 6,82-6,84 (m, 1 H), 5,83 (s a, 2H), 4,15 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 35,7$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). MS m/e 298,3 (M^+H)

5-(3-(3-Fluorofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



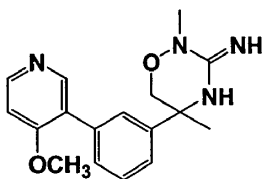
^1H RMN (CDCl_3) δ 10,77 (s, 1 H), 8,15 (s, 1H), 7,25-7,56 (m, 7H), 7,01-7,08 (m, 1 H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 53,0$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 300,2 (M^+H)

5-(3-(4-Cianofenil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina

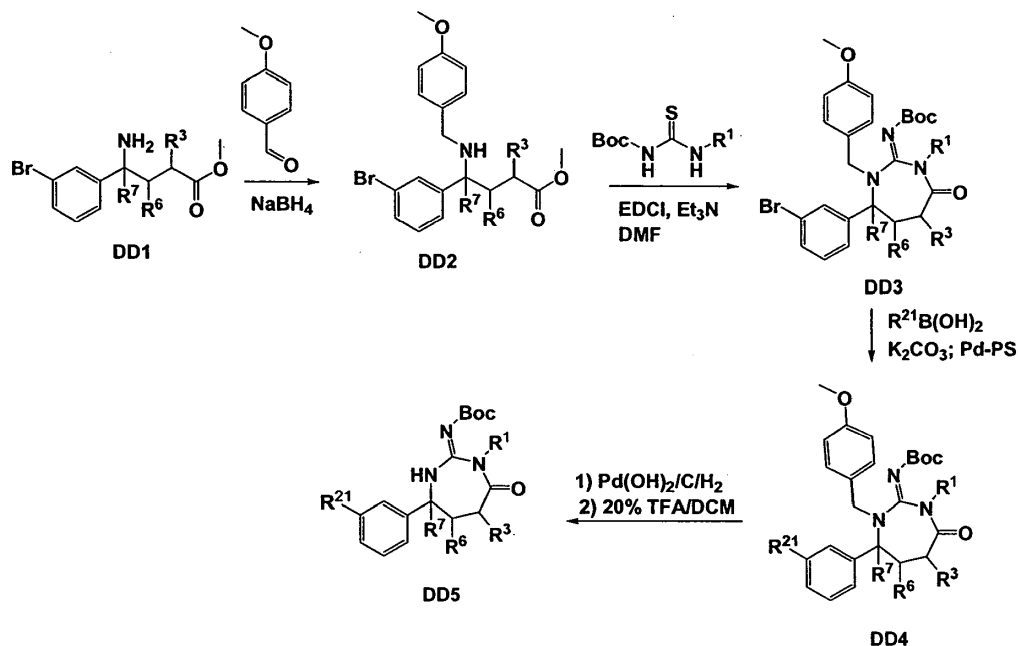


^1H RMN (CDCl_3) δ 10,67 (s, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,74 (s, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 1 H), 4,23 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 47,2$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 307,2 (M^+H)

5-(3-(4-Metoxi-3-piridil)fenil)-2,5-dimetil-1,2,4-oxadiazinan-3-imina



^1H RMN (CDCl_3) δ 10,55 (s, 1 H), 8,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 4,20 (dd, $J_1 = 11,5$ Hz, $J_2 = 49,4$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). MS m/e 313,2 (M^+H)

Método DD**Método DD, Etapa 1;**

A una solución de 10 ml en MeOH de **DD1** ($R^3 = R^6 = H$, $R^7 = Me$, 1 g) se le añadieron p-metoxibenzaldehído (1 equiv.) y 4 Å de tamices moleculares (4 g). La solución se agitó durante una noche antes de añadir borohidruro sódico (1 equiv.) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía usando MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **DD2** ($R^3 = R^6 = H$, $R^7 = Me$).

Método DD, Etapa 2;

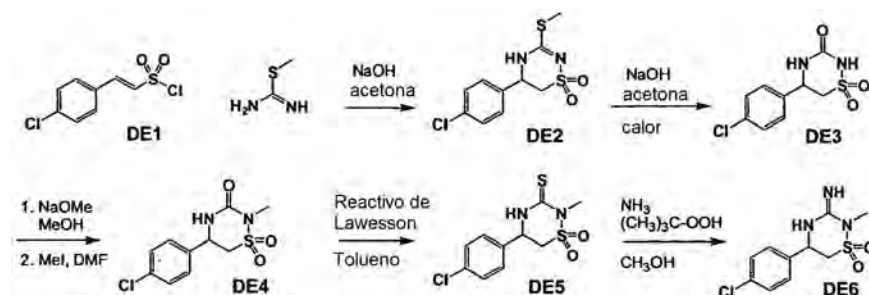
Se usó un procedimiento similar al Método CF, etapa 2 para la generación de **DD3** ($R^1 = Me$, $R^3 = R^6 = H$, $R^7 = Me$).

Método DD, Etapa 3;

Se usó un procedimiento similar al Método CF, etapa 3 para la generación de **DD4** ($R^1 = Me$, $R^3 = R^6 = H$, $R^7 = Me$) a partir de **DD3**.

Método DD, Etapa 4;

El compuesto **DD4** se hidrogenó usando $Pd(OH)_2/C$ en Metanol. Después de la eliminación del catalizador y el disolvente, el producto en bruto se trató con TFA al 20 % en DCM para dar el producto **DD5** ($R^1 = Me$, $R^3 = R^6 = H$, $R^7 = Me$) después de la purificación.

Método DE**Método DE, Etapa 1: 5-(4-Clorofenil)-3-metilsulfanil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]tiadiazina 1,1-dióxido**

Se trata cloruro de 2-(4-clorofenil)etenosulfonilo **DE1** con 1,2 equivalentes de isotiurea hemisulfato de S-metilo y un ligero exceso de NaOH 1 N en acetona. Después de 12 h a TA, la mezcla se concentra al vacío y el precipitado se

recoge para dar el compuesto del título.

Método DE, Etapa 2: N-(2-(4-Clorofenil)eteno-1-sulfonyl)-S-metilisotiurea

- 5 Usando un método similar al descrito por K. Hasegawa y S. Hirooka (Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1893), se trata N-(2-(4-clorofenil)etileno-1-sulfonyl)tiourea **DE2** en DMF con NaOH 1 N (2,4 equivalentes) y disulfato de metilo (1,2 equivalentes) a 0-10 °C. Después de 3 h a TA, la mezcla de reacción se vierte en hielo agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y se seca para dar el compuesto del título **DE3**.

10 **Método DE, Etapa 2: 5-(4-Clorofenil)-1,1-dioxo-[1,2,4]tiadiazinan-3-ona**

- Usando un método similar al descrito por K. Hasegawa y S. Hirooka (Bull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1893), se trata 5-(4-clorofenil)-3-metilsulfanil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]tiadiazina 1,1-dióxido **DE2** en acetona con NaOH 1 N y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. La acetona se evapora y la mezcla se acidifica con HCl conc. para proporcionar el compuesto del título **DE3**.

Método DE, Etapa 3: 5-(4-Clorofenil)-2-metil-1,1-dioxo-[1,2,4]tiadiazinan-3-ona

- 20 Usando un método similar al descrito por A. Etienne y col. (Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 1395), se trata 5-(4-clorofenil)-1,1-dioxo-[1,2,4]tiadiazinan-3-ona **DE3** con metóxido sódico (1 equivalente) en metanol. Se añade yoduro de metilo (1,2 equivalente) en DMF y se deja en agitación durante 12 h. Se vierte la mezcla en hielo-agua y se recoge el precipitado del compuesto del título **DE4**.

Método DE, Etapa 4: 5-(4-Clorofenil)-2-metil-1,1-dioxo-[1,2,4]tiadiazinan-3-tiona

- 25 A una solución de **DE4** en tolueno (o xileno) se le añade reactivo de Lawesson (1,2 equivalentes), y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría y se vierte en agua fría. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se filtra, y el disolvente se retira. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (**DE5**).

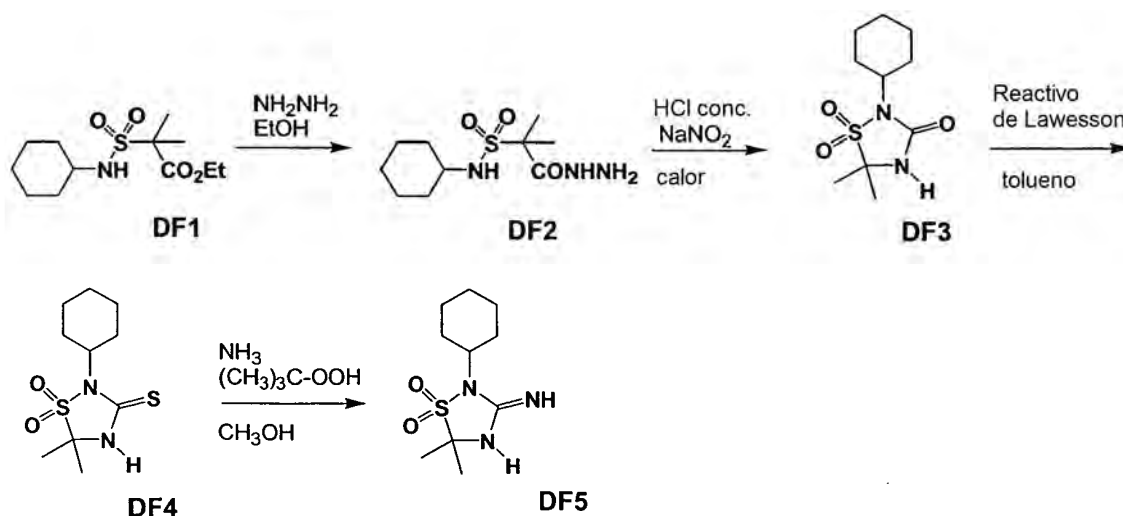
Método DE, Etapa 5: 5-(4-Clorofenil)-2-metil-1,1-dioxo-[1,2,4]tiadiazinan-3-ilidenoamina

- 35 Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **DE5** para preparar el compuesto del título (**DE6**).

Como una variante de este método, se trata **DE2** con amoníaco y el producto resultante se trata con hidruro sódico y yoduro de metilo en DMF para dar el producto **DE6**.

Método DF

40



Método DF, Etapa 1: ciclohexilamida del ácido 2-Hidrazinocarbonilpropano-2-sulfónico

- 45 Usando un método similar al descrito por S. Paik y E.H. White (Tetrahedron, 1996, 52, 5303), se trata éster etílico del ácido 2-ciclohexilsulfamoyl-2-metilpropiónico **DF1** (que se prepara por el método de A. De Blic y col. (Synthesis, 1982, 281)) en etanol con 1,2 equivalentes de hidrazina al 95 % en una atmósfera de N₂ y la mezcla se deja en reposo a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra para dar el compuesto del título **DF2** que se usa

directamente en Etapa 2.

Método DF, Etapa 2: 2-Ciclohexil-5,5-dimetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido

- 5 Una solución de **DF2** en CH_2Cl_2 se calienta a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 10 h. El disolvente se retira al vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título **DF3**.

Método DF, Etapa 3: 2-Ciclohexil-5,5-dimetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-ona-1,1-dióxido

- 10 A una solución de **DF3** en tolueno (o xileno) se le añade reactivo de Lawesson (1,2 equivalentes), y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría y se vierte en agua fría. La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se filtra, y el disolvente se retira. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (**DF4**).

15 **Método DF, Etapa 4: 2-Ciclohexil-5,5-dimetil-1,2,4-tiadiazolidin-3-imina-1,1-dióxido**

Usando una ruta similar a la descrita en el Método A, etapa 3, se usa **DF4** para preparar el compuesto del título (**DF5**).

20 **Método DG**



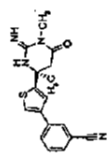
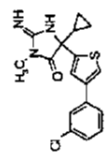
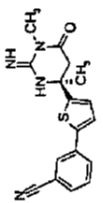
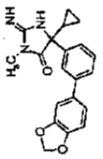
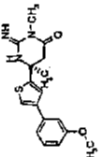
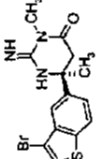
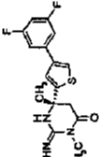
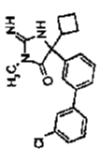
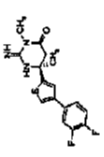
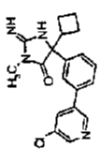
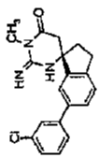
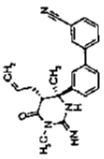
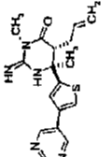
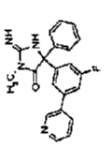
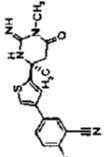
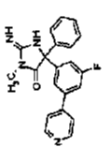
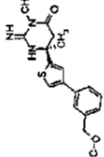
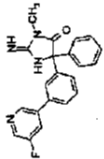
Método DG, Etapa 1.

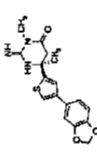
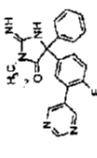
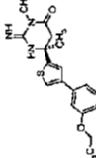
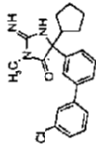
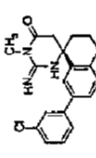
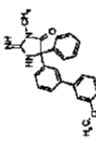
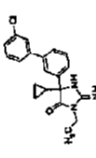
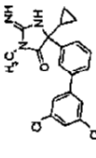
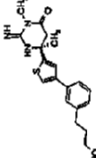
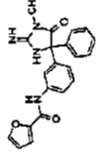
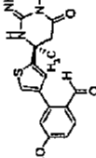
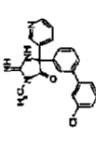
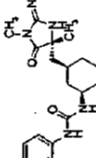
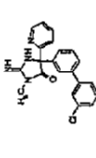
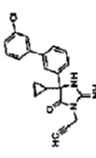
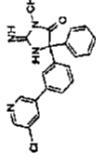
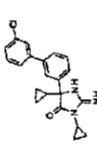
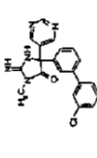
- 25 A una solución agitada de la iminopirimidinona **DG1** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{W} = -(\text{CO})-$, $\text{R}^7 = \text{Me}$, $\text{R}^6 = 4-(\text{m-cianofenil})\text{tien-2-ilo}$; 200 mg, 0,47 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de THF a -20°C en un vial de reacción protegido con nitrógeno se le añadió lentamente LiHMDS 1 M en THF (1 ml, 1,04 mmol, 2,2 equiv.). Después de 20 min a -20°C , se añadió una solución de cloruro de cinc (142 mg, 1,04 mmol, 2,2 equiv.) en THF (0,71 ml). Después de 30 min a -20°C , la solución se transfirió a una mezcla de 2-(Diciclohexilfosfina)-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) (14 mg, 35,3 μmol , 7,5 % en mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 23,6 μmol , 5,0 % en mol) y Br-R_3 ($\text{R}_3 = \text{Ph}$, 50 μl , 0,47 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante una noche, se enfrió a ta, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto en bruto se purificó en una columna ultrarrápida con EtOAc/hexano del 0 al 50 % en 25 min.

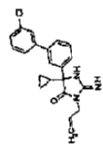
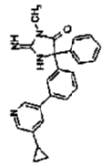
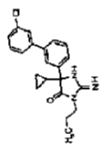
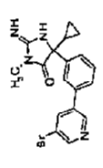
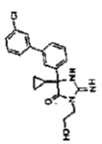
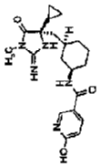
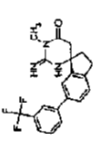
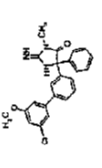
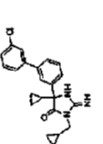
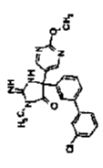
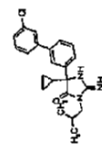
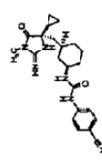
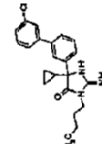
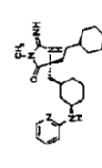
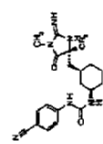
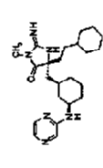
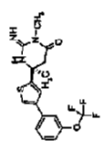
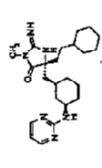
- 35 El material purificado se trató con TFA al 25 % en DCM durante 30 min. Después de la evaporación de TFA al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se neutralizó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó al vacío para dar 78 mg (41,3 %) de **DG2** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{W} = -(\text{CO})-$, $\text{R}^7 = \text{Me}$, $\text{R}^6 = 4-(\text{m-cianofenil})\text{tien-2-ilo}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$) en forma de la base libre. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,74 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). MS (LCMS): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 401,14, Observado: 401,2.

- 40 La siguiente tabla contiene compuestos a modo de ejemplo que se sintetizaron con un procedimiento o procedimientos similares a los métodos enumerados en la columna correspondiente y cuyos datos LCMS (masa obs.) ($\text{M} + 1$) también se enumeran.

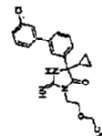
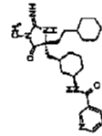
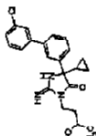
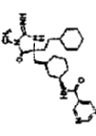
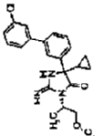
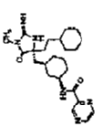
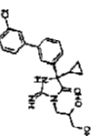
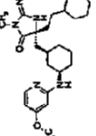
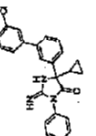
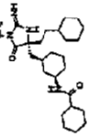
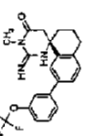
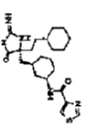
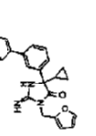
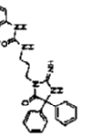
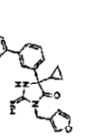
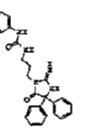
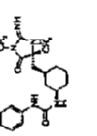
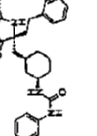
N.º	Compuestos	Método	Masa Obs.	N.º	Compuestos	Método	Masa Obs.
1491		CF	297	1662		AW	328,2
1492		CF	333,9	1663		AW	331,2
1493		CF	329,9	1664		CE	335,2
1494		CF	367,9	1665		AW	336,2
1495		AW	281	1666		AW	337,2
1496		CF	306	1667		CF	339,2
1497		AB	307	1668		AW	340,2
1498		CF	314	1669		CO	341,2
1499		CF	318	1670		AW	342,2

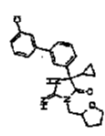
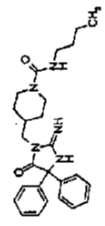
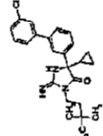
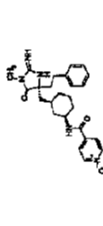
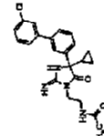
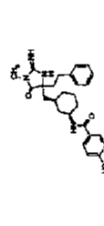
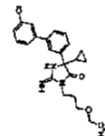
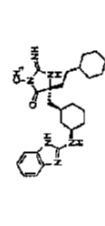
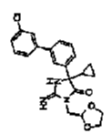
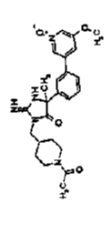
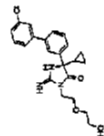
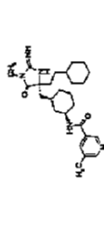
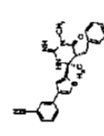
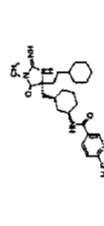
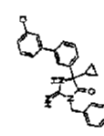
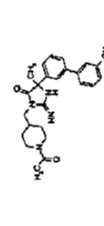
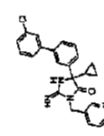
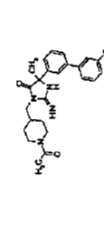
1500		CF	325	1671		AW	346,2
1501		CF	325	1672		AW	350,2
1502		CF	330	1673		CJ	352,2
1503		CF	336	1674		AW	354,2
1504		CF	336	1675		AW	355,2
1505		AB	340	1676		CE	359,2
1506		CE	342	1677		AW	361,2
1507		CF	343	1678		AW	361,2
1508		CF	344	1679		AW	361,2

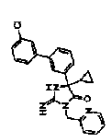
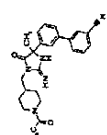
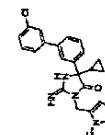
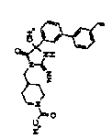
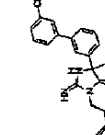
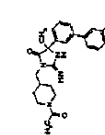
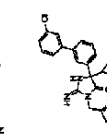
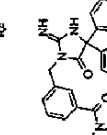
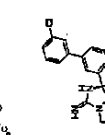
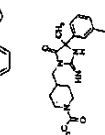
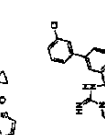
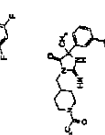
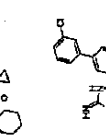
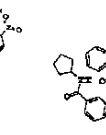
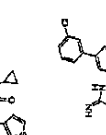
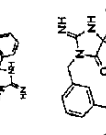
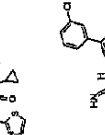
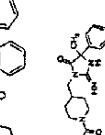
1509		CF	344	1680		AW	362,2
1510		CF	344	1681		AW	368,2
1511		AB	354	1682		AW	372,2
1512		A	354	1683		AW	374,2
1513		CF	358	1684		BQ	375,2
1514		CF	358	1685		CL	377,2
1515		BS	358	1686		BK	377,2
1516		A	364	1687		AW	377,2
1517		A	366	1688		CG	378,2

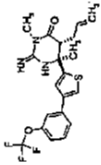
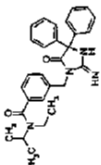
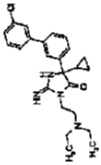
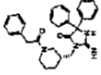
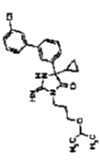
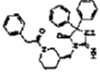
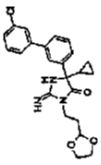
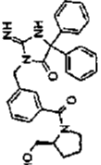
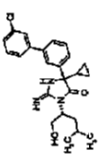
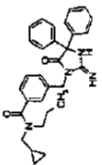
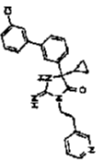
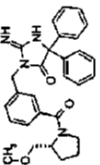
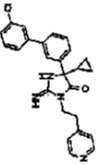
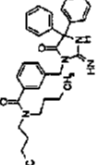
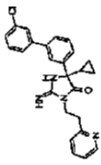
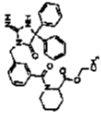
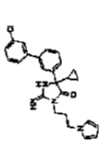
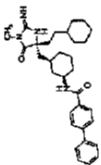
1518		A	366	1689		AW	383,2
1519		A	368	1690		CO	385,2
1520		A	370	1691		BQ	386,2
1521		AB	374	1692		AW	406,2
1522		A	380	1693		CL	408,2
1523		A	382	1694		BS	409,2
1524		A	382	1695		BW	412,2
1525		BS	383	1696		BW	413,2
1526		CF	384	1697		BW	413,2

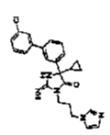
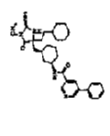
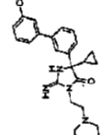
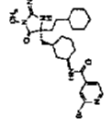
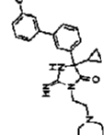
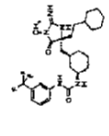
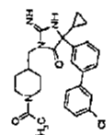
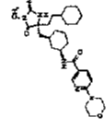
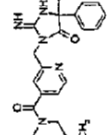
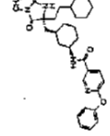
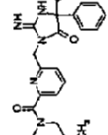
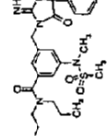
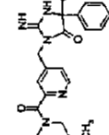
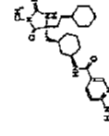
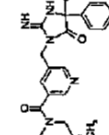
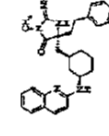
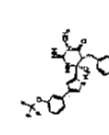
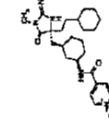
1527		A	384	1698		BS	420,2
1528		A	384	1699		R	425,2
1529		A	384	1700		R	425,2
1530		A	384	1701		BQ	429,2
1531		A	396	1702		BQ	430,2
1532		A	396	1703		R	434,2
1533		A	397	1704		R	434,2
1534		A	398	1705		BW	437,2
1535		A	398	1706		AW	439,2

1536		A	398	1707		BQ	440,2
1537		A	398	1708		BQ	441,2
1538		A	398	1709		BQ	441,2
1539		A	400	1710		BW	442,2
1540		A	402	1711		BQ	445,2
1541		AB	404	1712		BQ	446,2
1542		A	406	1713		R	446,2
1543		A	406	1714		R	446,2
1544		BS	408	1715		BS	448,2

1545		A	410	1716		R	448,2
1546		A	410	1717		BQ	450,2
1547		A	411	1718		BQ	450,2
1548		A	412	1719		BW	451,2
1549		A	412	1720		Cl	452,2
1550		A	414	1721		BQ	454,2
1551		OE	415	1722		BQ	454,2
1552		A	416	1723		AW	419,2
1553		A	417	1724		AW	423,2

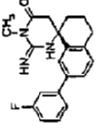
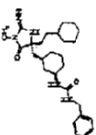
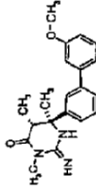
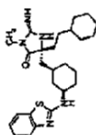
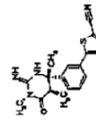
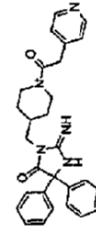
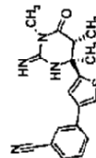
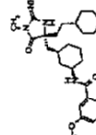
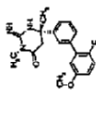
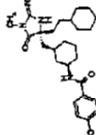
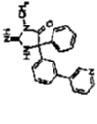
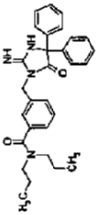
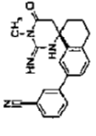
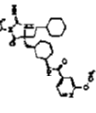
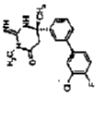
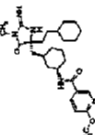
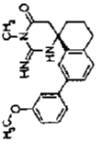
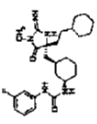
1554		A	417	1725		AW	430,2
1555		A	419	1726		AW	431,2
1556		A	420	1727		AW	435,2
1557		A	421	1728		CK	439,2
1558		A	422	1729		AW	441,2
1559		A	422	1730		AW	450,3
1560		A	422	1731		CK	453,3
1561		A	423	1732		CK	453,3
1562		A	423	1733		AW	453,3

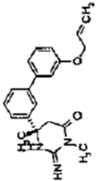
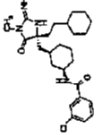
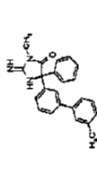
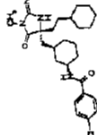
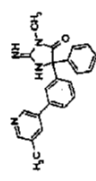
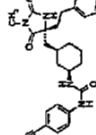
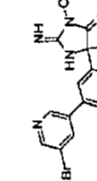
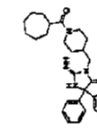
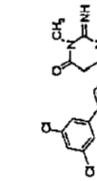
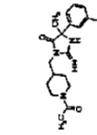
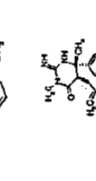
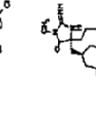
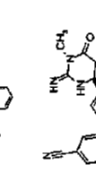
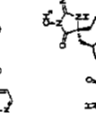
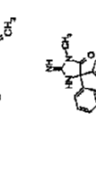
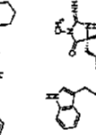
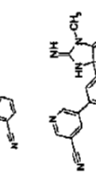
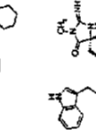
1563		CE	424	1734		CK	455,3
1564		A	425	1735		L	467,3
1565		A	426	1736		L	467,3
1566		A	426	1737		CK	469,3
1567		A	426	1738		CK	481,3
1568		A	431	1739		CK	483,3
1569		A	431	1740		CK	497,3
1570		A	431	1741		CK	525,3
1571		A	433	1742		BQ	515,3

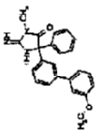
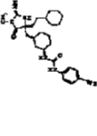
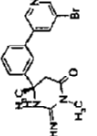
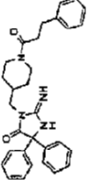
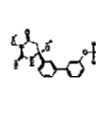
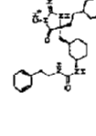
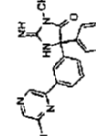
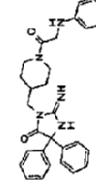
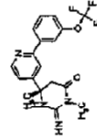
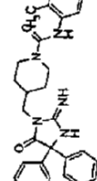
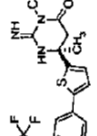
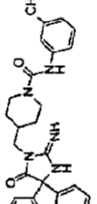
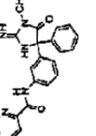
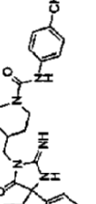
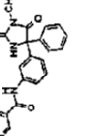
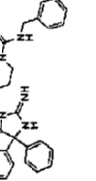
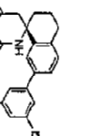
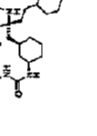
1572		A	434	1743		BQ	516,3
1573		A	437	1744		BQ	519,3
1574		A	439	1745		BS	522,3
1575		A	465	1746		BQ	525,3
1576		CG	470	1747		BQ	532,3
1577		CG	470	1748		CG	576,3
1578		CG	470	1749		BQ	455,3
1579		CG	470	1750		BW	456,3
1580		CE	474	1751		BQ	456,3

1581		CG	484	1752		BQ	456, 3
1582		CG	484	1753		BS	456, 3
1583		BR	489	1754		BQ	456, 3
1584		CF	274, 1	1755		AW	456, 3
1585		AW	311, 1	1756		BQ	458, 3
1586		AB	312, 1	1757		BQ	458, 3
1587		AB	319, 1	1758		BQ	458, 3
1588		CF	320, 1	1759		BQ	458, 3
1589		CF	325, 1	1760		BS	460, 3

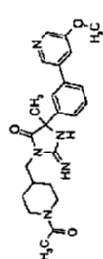
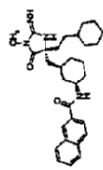
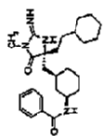
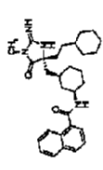
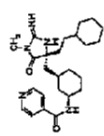
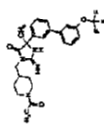
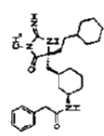
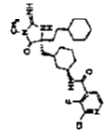
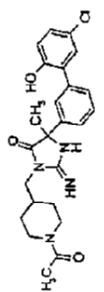
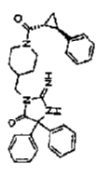
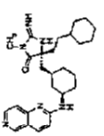
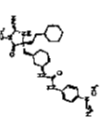
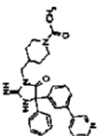
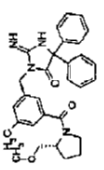
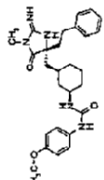
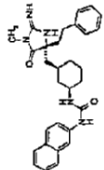
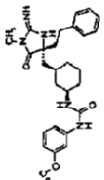
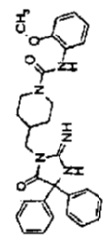
1590		AB	328,1	1761		R	460,3
1591		AW	332,1	1762		BW	462,3
1592		CE	333,1	1763		BW	462,3
1593		CF	336,1	1764		BW	463,3
1594		AW	337,1	1765		BQ	464,3
1595		CF	337,1	1766		BQ	464,3
1596		CF	337,1	1767		BW	465,3
1597		CF	337,1	1768		BQ	467,3
1598		AB	338,1	1769		Q	467,3

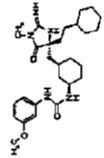
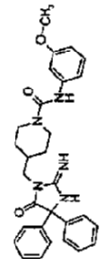
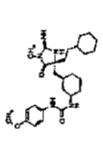
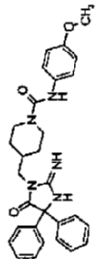
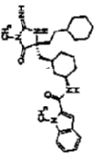
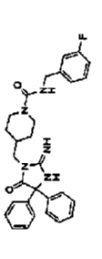
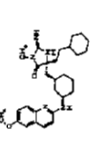
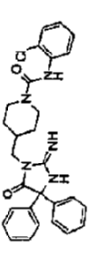
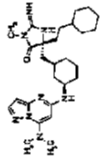
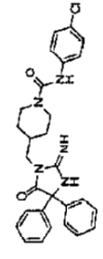
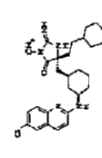
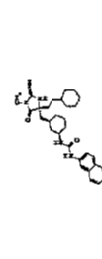
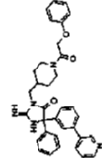
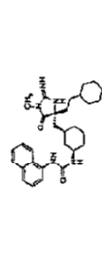
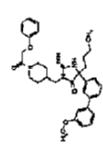
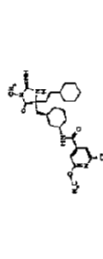
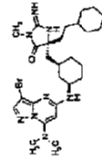
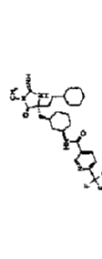
1599		AB	338,1	1770		BS	468,3
1600		CE	338,1	1771		BW	468,3
1601		CF	339,1	1772		Q	468,3
1602		CE	339,1	1773		BQ	469,3
1603		AB	342,1	1774		BQ	469,3
1604		AW	343,1	1775		CG	469,3
1605		AB	345,1	1776		BQ	470,3
1606		AB	346,1	1777		BQ	470,3
1607		AB	350,1	1778		BS	472,3

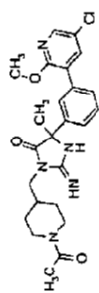
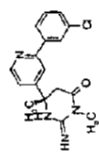
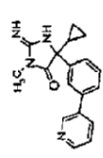
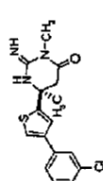
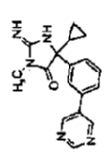
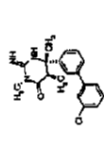
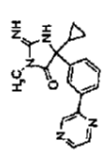
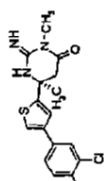
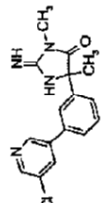
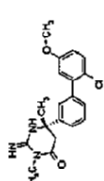
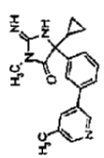
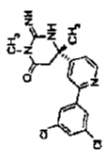
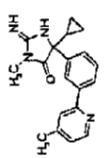
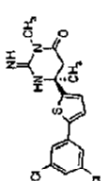
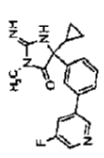
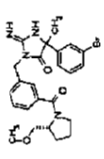
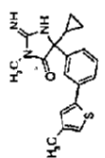
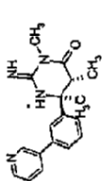
1608		CF	350, 1	1779		BQ	473, 3
1609		AW	356, 1	1780		BQ	473, 3
1610		AW	357, 1	1781		BS	473, 3
1611		AW	359, 1	1782		Q	473, 3
1612		AB	362, 1	1783		AW	473, 3
1613		CE	364, 1	1784		BQ	474, 3
1614		CE	365, 1	1785		BQ	478, 3
1615		AW	367, 1	1786		AZ	478, 3
1616		AW	368, 1	1787		AZ	478, 3

1617		AW	372,1	1788		BS	479,3
1618		CF	373,1	1789		Q	481,3
1619		AB	378,1	1790		BS	482,3
1620		AW	378,1	1791		Q	482,3
1621		CF	379,1	1792		R	482,3
1622		CF	384,1	1793		R	482,3
1623		BQ	386,1	1794			482,3
1624		BQ	387,1	1795		R	482,3
1625		AB	388,1	1796		BS	484,3

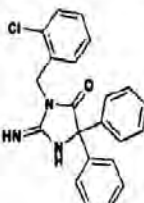
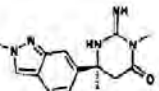
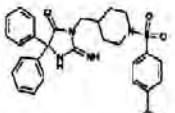
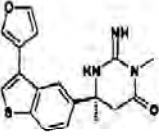
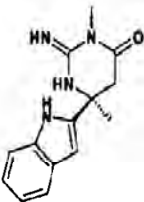
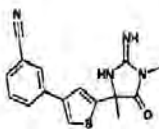
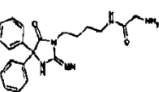
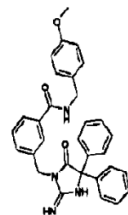
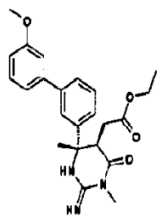
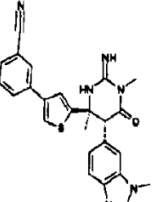
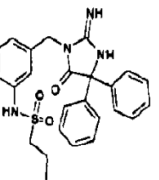
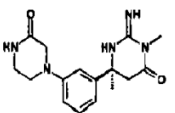
1626		CO	399,1	1797		R	486,3
1627		BW	412,1	1798		R	486,3
1628		BW	412,1	1799		CK	487,3
1629		CE	414,1	1800		BS	488,3
1630		BQ	419,1	1801		BS	488,3
1631		AW	421,1	1802		BS	488,3
1632		AM	425,1	1803		BQ	488,3
1633		AW	425,1	1804		BW	488,3
1634		BW	426,1	1805		R	488,3

1635		AW	436,1	1806		BQ	489,3
1636		BQ	439,1	1807		BQ	489,3
1637		BQ	440,1	1808		AW	489,3
1638		BQ	453,1	1809		BQ	492,3
1639		CH	455,1	1810		Q	493,3
1640		BW	463,1	1811		BS	497,3
1641		Q	468,1	1812		CG	497,3
1642		BS	478,1	1813		BS	498,3
1643		BS	478,1	1814		R	498,3

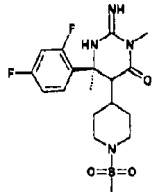
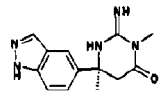
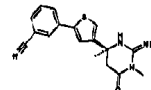
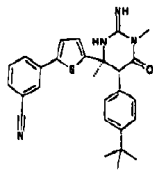
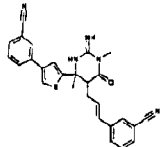
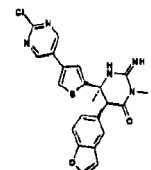
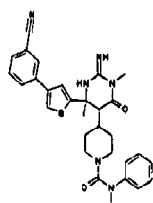
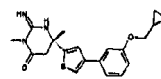
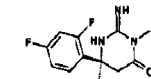
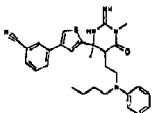
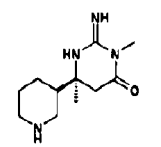
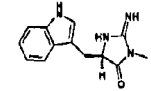
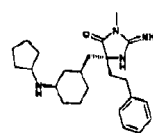
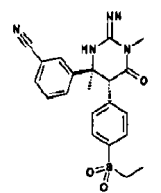
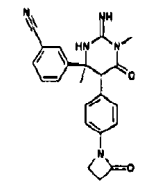
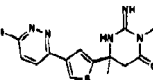
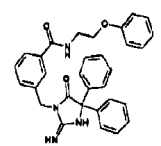
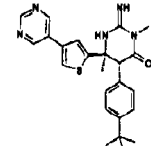
1644		BS	484,1	1815		498,3
1645		BS	484,1	1816		498,3
1646		BQ	492,1	1817		500,3
1647		BW	492,1	1818		502,3
1648		BW	495,1	1819		502,3
1649		BW	496,1	1820		504,3
1650		Q	560,1	1821		504,3
1651		AW	569,1	1822		504,3
1652		BW	573,1	1823		508,3

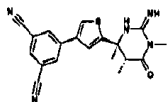
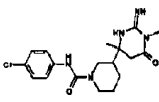
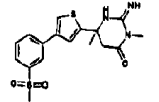
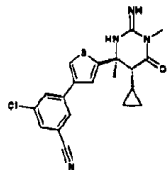
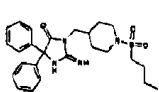
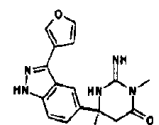
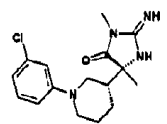
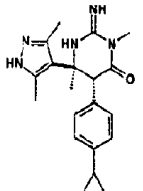
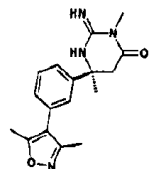
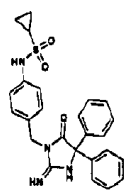
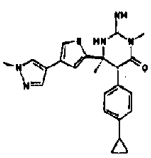
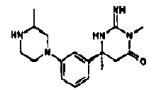
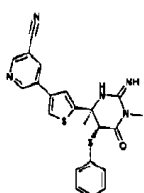
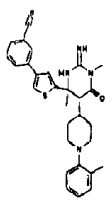
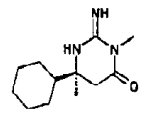
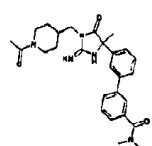
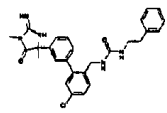
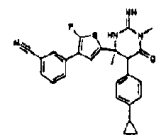
1653		AW	470,1	1824		CF	329,1, 331,1
1654		AW	307,2	1825		CF	334,0, 336,0
1655		AW	308,2	1826		CF	342,1, 344,1
1656		CP	308,2	1827		CF	352,0, 353,9
1657		AW	315,2	1828		CF	358,1, 360,1
1658		AW	321,2	1829		CF	363,1, 365,1
1659		CO	321,2	1830		CF	367,9, 369,9
1660		AW	325,2	1831		A	501,1 499
1661		AW	326,2	1832		CE	309

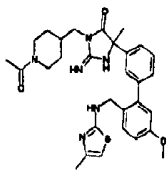
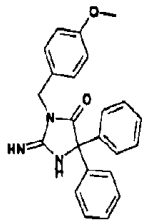
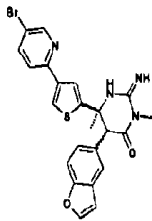
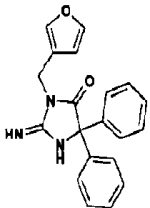
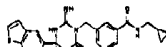
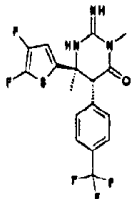
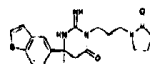
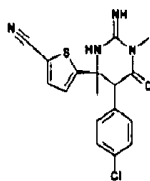
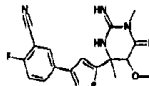
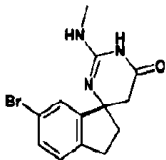
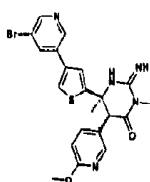
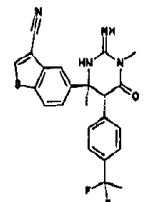
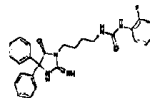
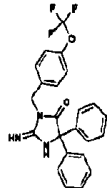
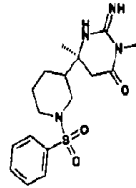
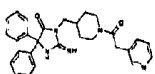
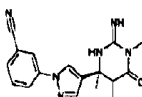
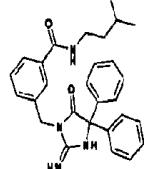
Los siguientes compuestos con sus masas moleculares observadas ($M + 1$) se enumeran en la tabla a continuación. De estos compuestos, los compuestos número 1945, 2118, 2174, 2438, 2522, 2723, 2759, 2782, 2833, 2937, 2983, 3206, 3306, 3383, 3659, 3783, 3888, 3963, 3986, 4088, 4115, 4308 y 4328 so compuestos de la presente invención.

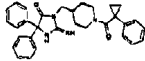
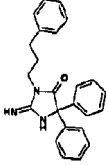
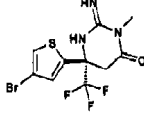
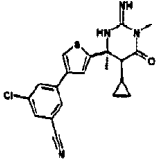
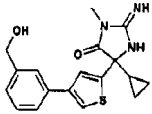
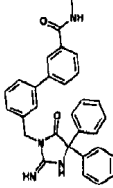
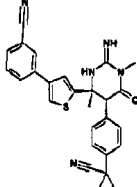
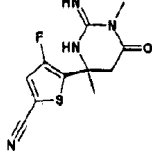
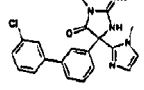
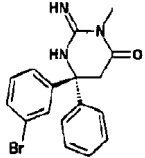
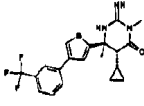
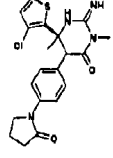
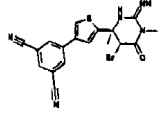
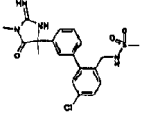
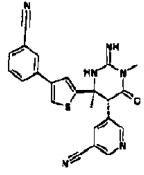
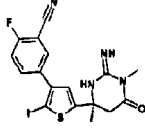
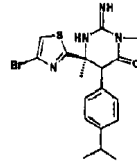
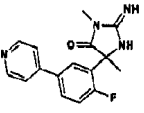
N.º	Estructura	Masa obs.	N.º	Estructura	Masa obs.	N.º	Estructura	Masa obs.
1890		376,2	2725		272,2	3560		
1891		340,2	2726		257,1	3561		311,2
1892		380,2	2727		505,3	3562		410,0
1893		456,3	2728		463,3	3563		316,2

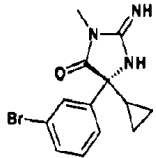
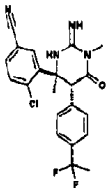
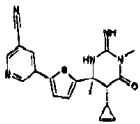
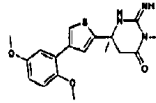
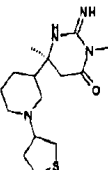
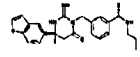
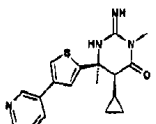
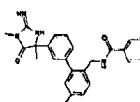
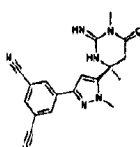
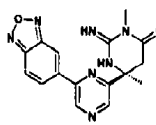
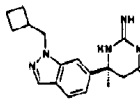
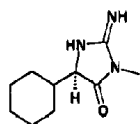
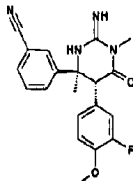
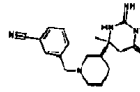
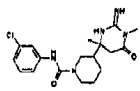
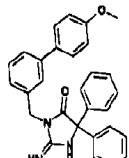
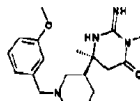
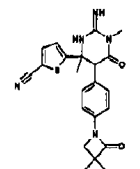
1894		405,1	2729		311,0	3564	
1895		498,3	2730		456,3	3565	
1896		350,2	2731		343,2	3566	
1897		484,3	2732		483,3	3567	
1898		388,2	2733		3568	449,3	
1899		416,1	2734		3569	467,3	

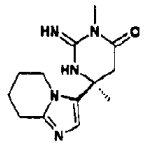
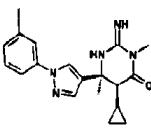
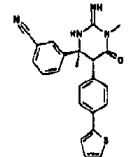
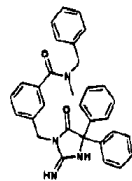
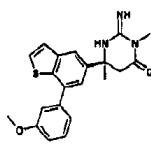
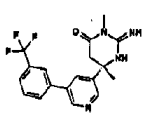
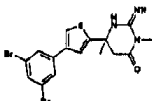
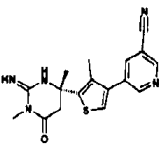
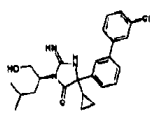
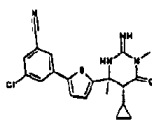
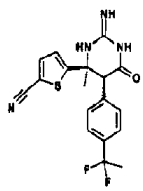
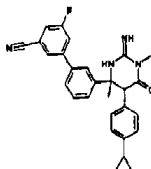
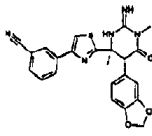
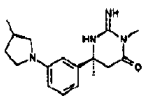
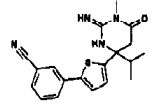
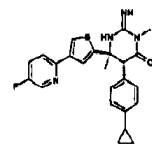
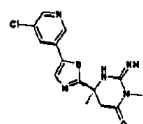
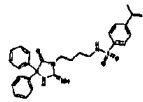
1900		2735		258,1	3570		325,0	
1901		457,4	2736		466,3	3571		452,3
1902		541,3	2737		370,0	3572		254,1
1903		500,3	2738		225,1	3573		243,1
1904		397,1	2739		411,2	3574		388,2
1905		336,8	2740		505,3	3575		434,2

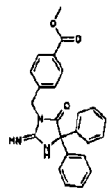
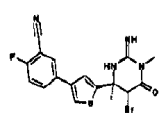
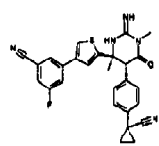
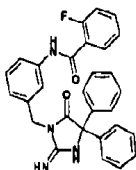
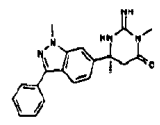
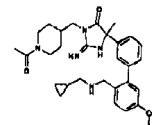
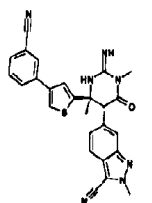
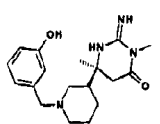
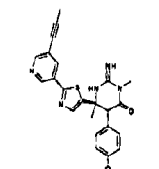
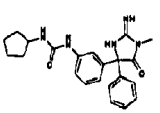
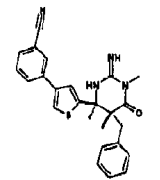
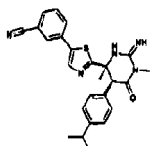
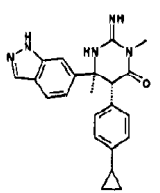
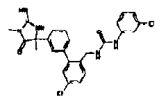
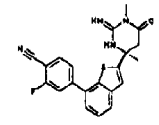
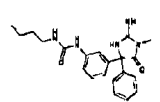
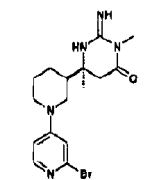
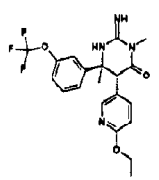
1906		364,4	2741		378,2	3576		378,0
1907		399,2	2742			3577		324,2
1908		321,1	2743		352,2	3578		313,1
1909		461,3	2744		420,2	3579		316,2
1910			2745		498,3	3580		224,1
1911		476,3	2746		490,3	3581		

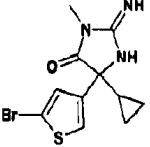
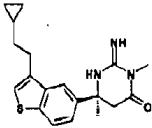
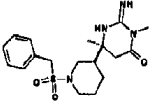
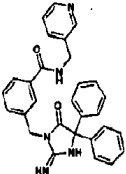
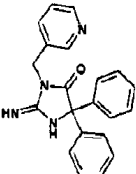
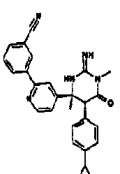
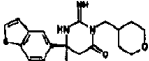
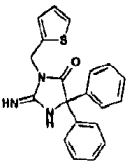
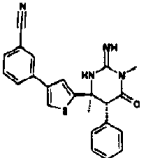
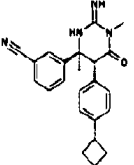
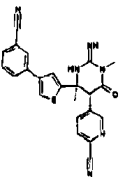
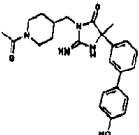
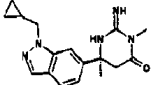
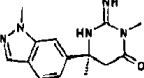
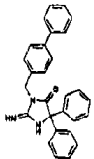
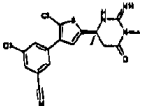
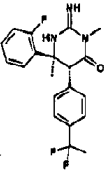
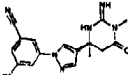
1912		561,3	2747		372,2	3582		495,3
1913		332,2	2748		447,3	3583		
1914		385,2	2749		359,3	3584		373,2
1915		308,0	2750		486,3	3585		439,2
1916		460,3	2751		426,2	3586		365,2
1917		468,3	2752		323,2	3587		455,3

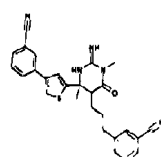
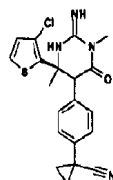
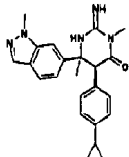
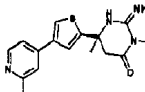
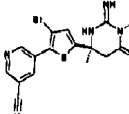
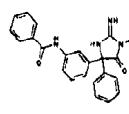
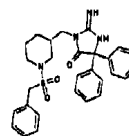
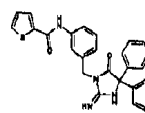
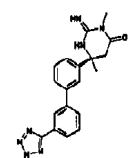
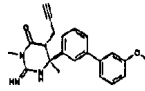
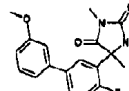
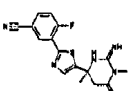
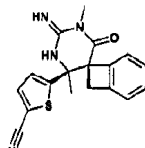
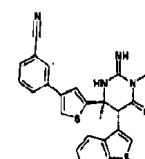
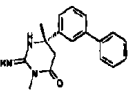
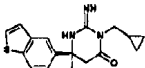
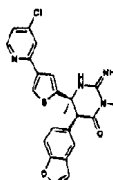
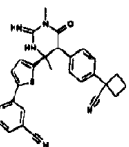
1918		493,3	2753		370,2	3588		356,1
1919		399,2	2754			3589		475,3
1920		466,3	2755			3590		380,2
1921		358,1	2756		408,2	3591		417,1
1922		428,3	2757		421,2	3592		427,2
1923			2758		421,0	3593		299,1

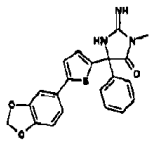
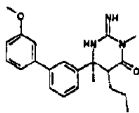
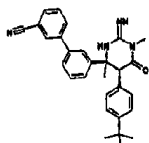
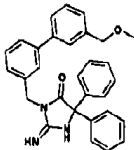
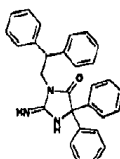
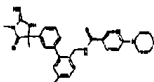
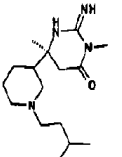
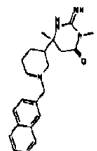
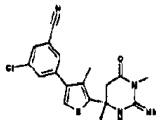
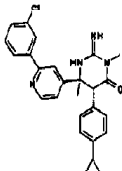
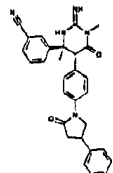
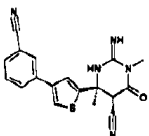
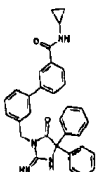
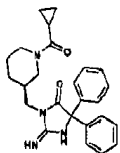
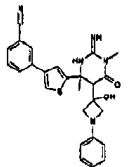
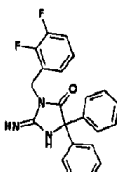
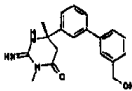
1924		308,2	2759		417,2	3594		366,2
1925		360,2	2760		311,2	3595		435,2
1926		341,2	2761		449,3	3596		348,2
1927		338,3	2762		326,2	3597		196,1
1928		2763		340,2	3598		378,2	
1929		448,3	2764		345,2	3599		

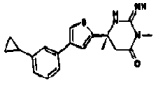
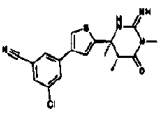
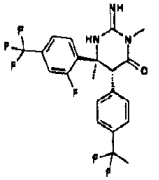
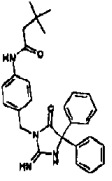
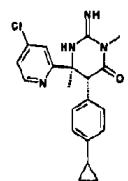
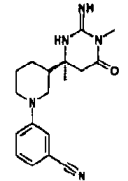
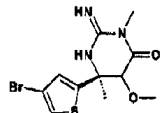
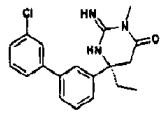
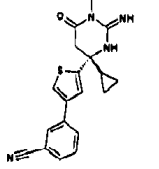
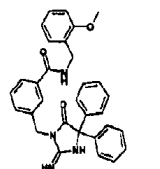
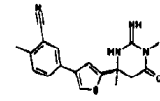
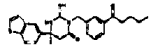
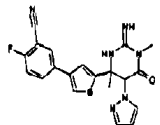
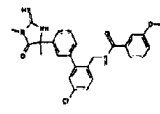
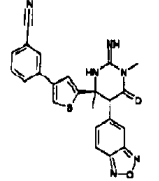
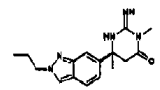
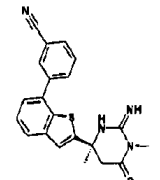
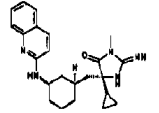
1930		262,1	2765		450,3	3600		401,2
1931		489,3	2766		380,2	3601		363,1
1932		459,9	2767		340,3	3602		426,2
1933			2768		375,2	3603		453,3
1934		446,0	2769		301,2	3604		353,4
1935		435,2	2770		336,2	3605		505,3

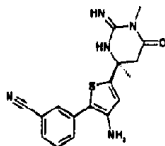
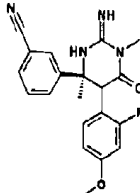
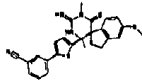
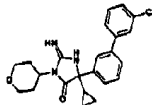
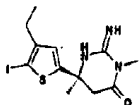
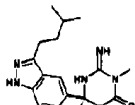
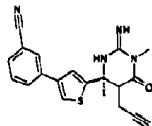
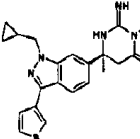
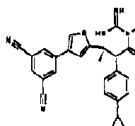
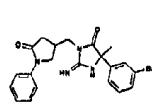
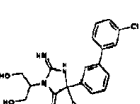
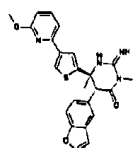
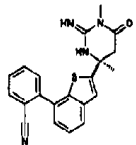
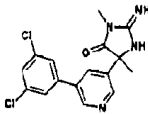
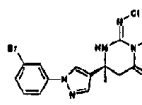
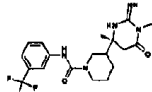
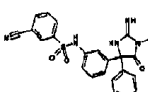
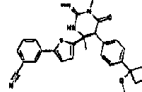
1936		400,2	2771		422,2	3606		484,3
1937		479,3	2772		348,2	3607		518,3
1938		480,3	2773		331,2	3608		446,0
1939		392,0	2774		429,2	3609		
1940		374,2	2775		496,3	3610		393,2
1941		380,0	2776		380,2	3611		423,2

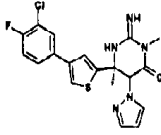
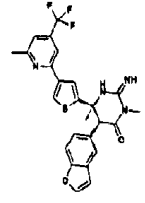
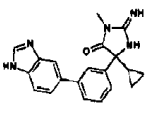
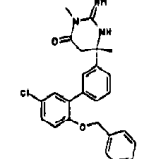
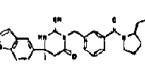
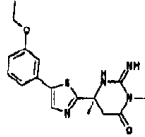
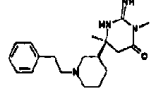
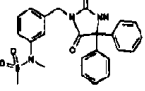
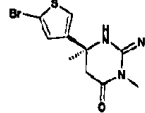
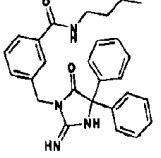
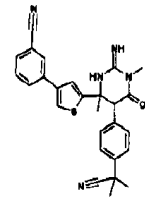
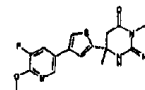
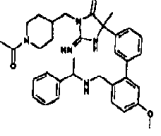
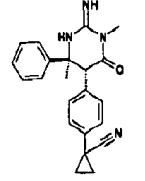
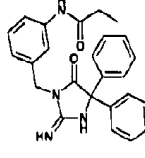
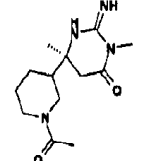
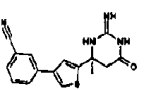
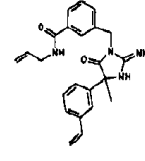
1942		314,2	2777		342,2	3612		379,2
1943		476,3	2778		343,2	3613		436,2
1944		358,2	2779		348,2	3614		401,2
1945		373,2	2780		427,2	3615		421,2
1946		312,2	2781		272,2	3616		418,2
1947		393,2	2782		376,2	3617		343,2

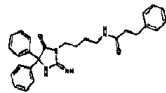
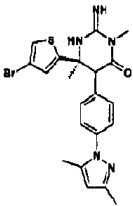
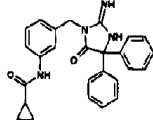
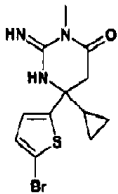
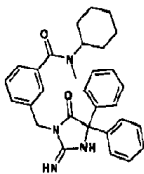
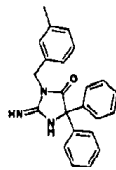
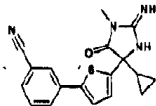
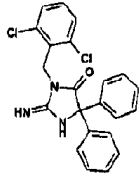
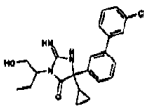
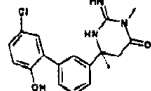
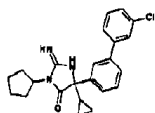
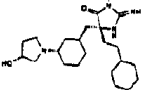
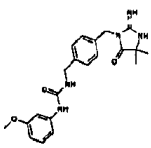
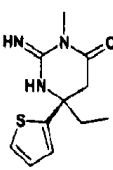
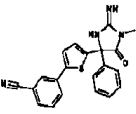
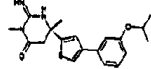
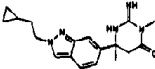
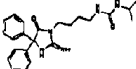
1948		468,3	2783		399,0	3618		388,2
1949		319,0	2784		403,9	3619		385,0
1950		503,3	2785		467,3	3620		362,1
1951		362,0	2786		328,1	3621		344,0
1952		2787		457,3	3622		294,1	
1953		314,2	2788		451,3	3623		480,4

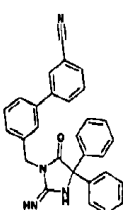
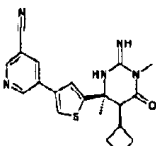
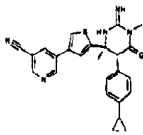
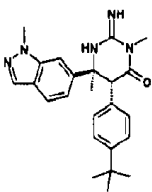
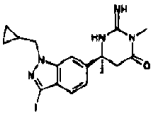
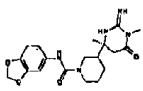
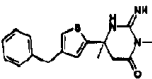
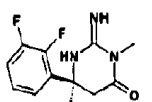
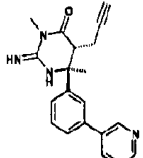
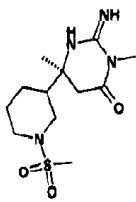
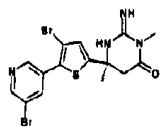
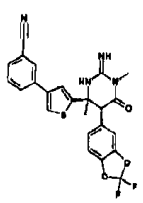
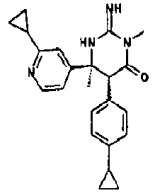
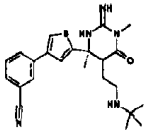
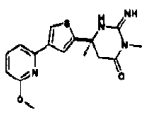
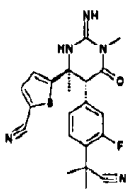
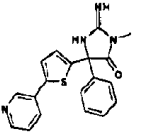
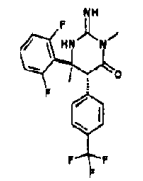
1954		392,2	2789	514,3	3624		366,1	
1955		451,3	2790		462,3	3625		432,2
1956		533,3	2791		295,2	3626		365,2
1957		373,3	2792		445,2	3627		478,3
1958		350,2	2793		501,3	3628		417,2
1959		472,3	2794		378,2	3629		324,1

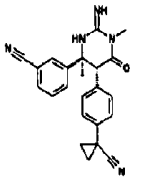
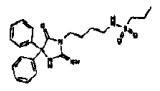
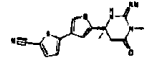
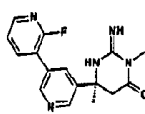
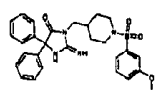
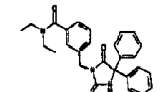
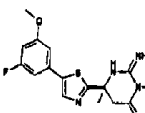
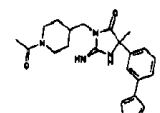
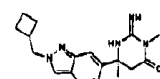
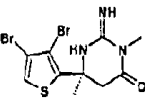
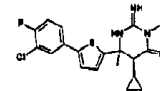
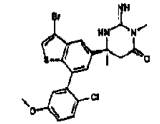
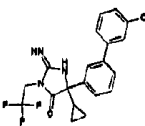
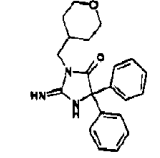
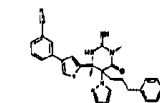
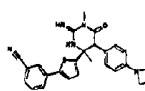
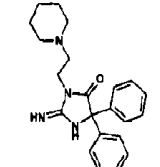
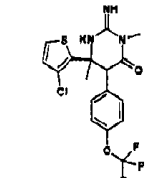
1960		340,4	2795		373,2	3630	
1961		455,3	2796		369,2	3631	
1962		332,2	2797		342,1	3632	
1963		505,3	2798		339,2	3633	
1964		409,2	2799		477,3	3634	
1965		300,2	2800		375,2	3635	

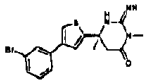
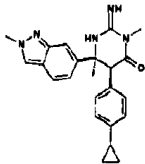
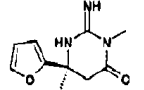
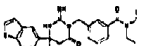
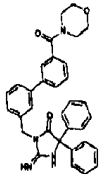
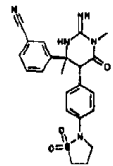
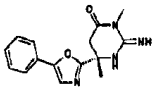
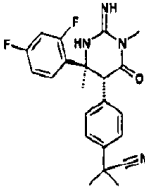
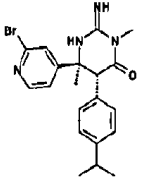
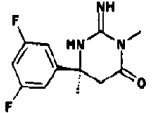
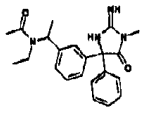
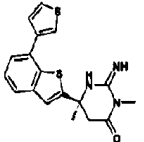
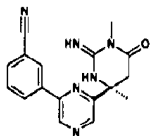
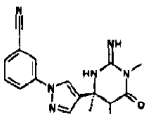
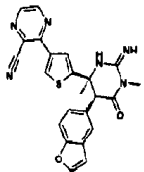
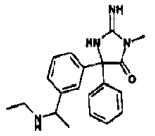
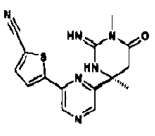
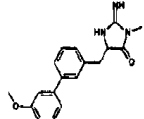
1966		340,1	2801		3636		457,4	
1967		410,2	2802		378,0	3637		328,2
1968		363,2	2803		394,2	3638		466,3
1969		441,2	2804		400,2	3639		447,3
1970		375,2	2805		349,2	3640		396,2
1971		412,2	2806		446,3	3641		485,0

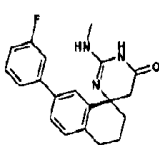
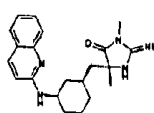
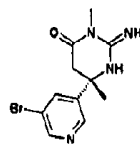
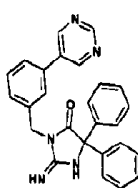
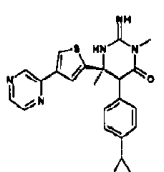
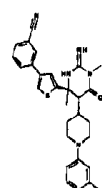
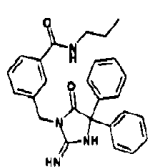
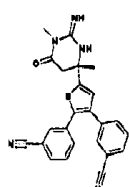
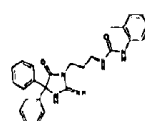
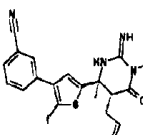
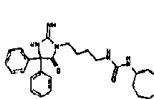
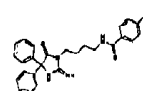
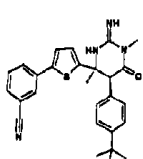
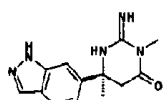
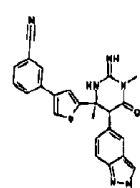
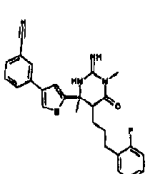
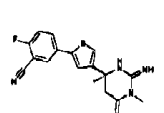
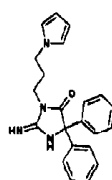
1972		418,2	2807		499,3	3642		
1973		434,1	2808		491,3	3643		345,0
1974		329,2	2809		449,1	3644		302,0
1975		441,2	2810		468,3	3645		349,0
1976		568,3	2811		359,2	3646		413,2
1977		267,2	2812		311,0	3647		389,2

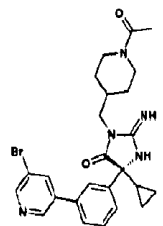
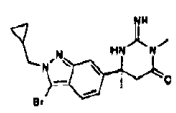
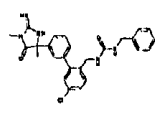
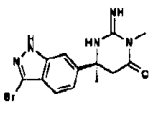
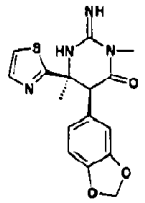
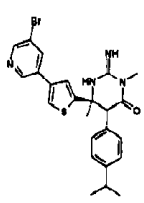
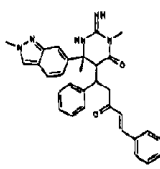
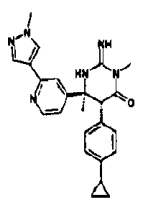
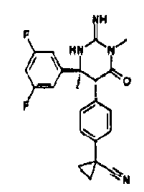
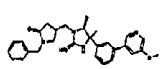
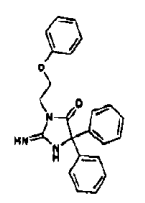
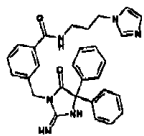
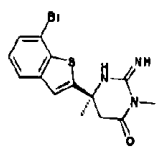
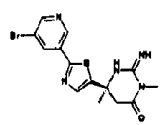
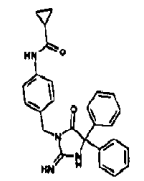
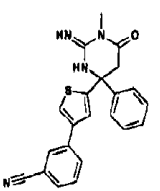
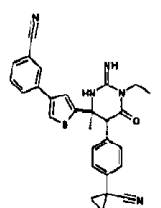
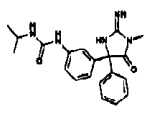
1978		455,3	2813		472,3	3648		425,2
1979		327,9	2814		481,3	3649		356,2
1980			2815		410,2	3650		398,2
1981		344,1	2816		394,2	3651		405,1
1982		396,1	2817		238,2	3652		373,2
1983		358,0	2818		326,2	3653		408,2

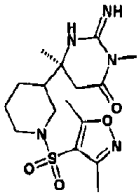
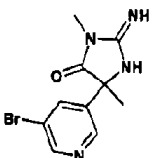
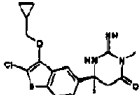
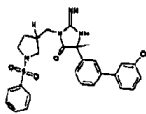
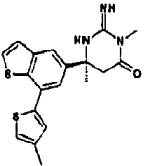
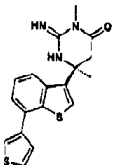
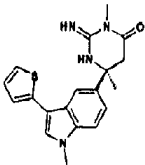
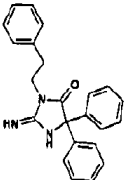
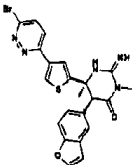
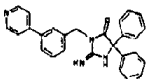
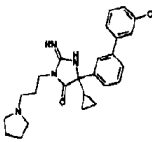
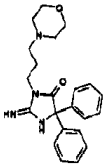
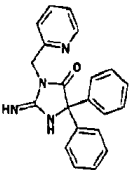
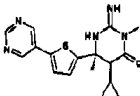
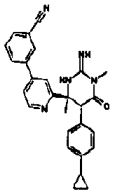
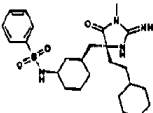
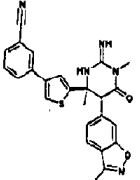
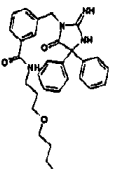
1984		443,2	2819		380,2	3654		442,2
1985		404,2	2820		438,2	3655		388,2
1986		314,2	2821		254,1	3656		333,2
1987		303,2	2822		458,8	3657		481,3
1988		375,2	2823		424,2	3658		331,2
1989		410,4	2824		349,2	3659		

1990		384,2	2825		429,2	3660		331,0
1991		314,2	2826		3661		441,2	
1992		349,0	2827		395,2	3662		326,2
1993		379,9	2828		392,2	3663		492,3
1994		408,2	2829		350,2	3664		509,3
1995		470,3	2830		363,2	3665		418,1

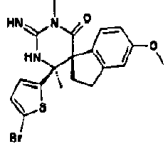
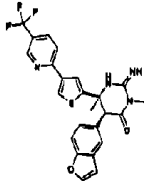
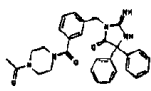
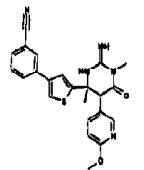
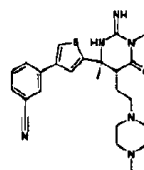
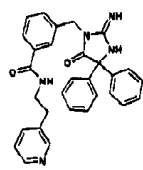
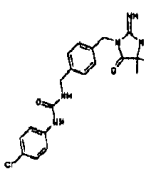
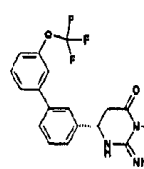
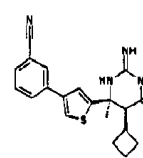
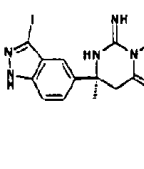
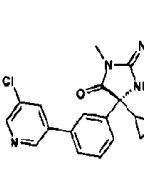
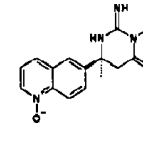
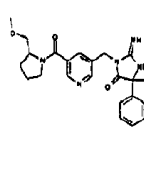
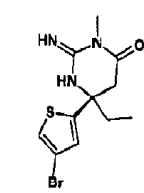
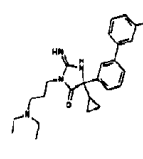
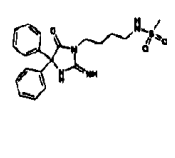
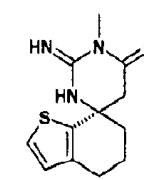
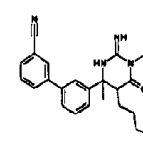
1996		379,3	2831		388,2	3666		208,2
1997		449,3	2832		531,3	3667		438,2
1998		285,2	2833		397,2	3668		415,2
1999		254,1	2834		379,1	3669		356,2
2000		321,3	2835		435,2	3670		443,2
2001		337,1	2836		327,3	3671		310,1

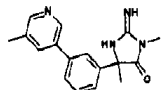
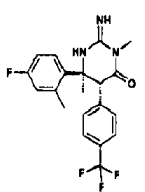
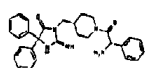
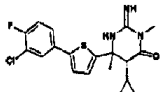
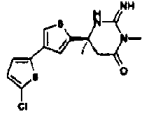
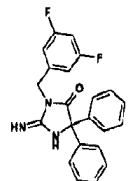
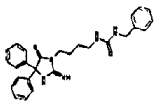
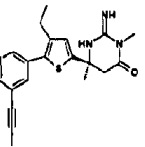
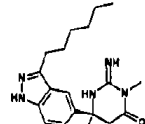
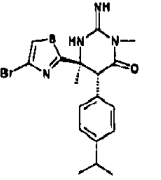
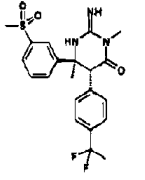
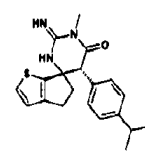
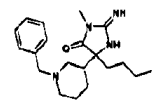
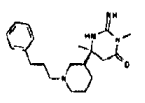
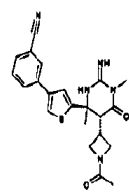
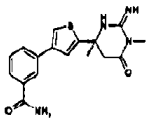
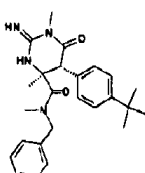
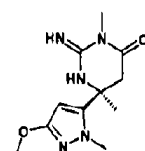
2002		338,1	2837		3672		297,0	
2003		420,2	2838		418,2	3673		498,3
2004		427,2	2839		426,0	3674		442,2
2005		490,9	2840		462,3	3675		461,3
2006		457,4	2841		258,1	3676		455,3
2007		461,3	2842		343,0	3677		359,2

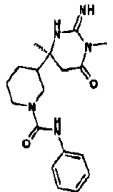
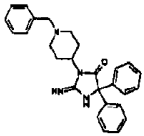
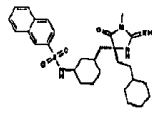
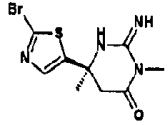
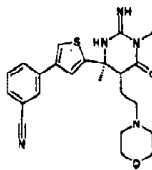
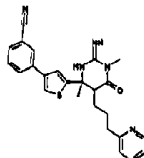
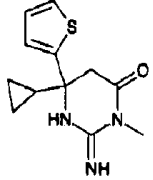
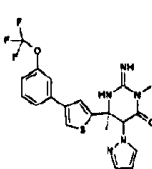
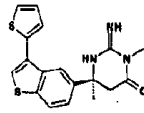
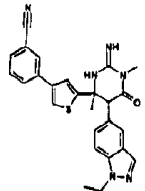
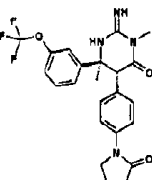
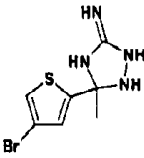
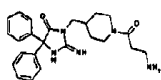
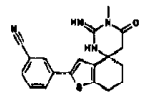
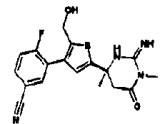
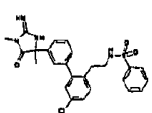
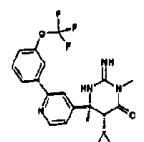
2008		2843		390,2	3678		476,3	
2009		336,2	2844		345,1	3679		499,3
2010		506,3	2845		415,2	3680		395,2
2011		484,3	2846		372,2	3681		493,3
2012		352,0	2847		380,0	3682		425,2
2013		387,0	2848		480,3	3683		366,0

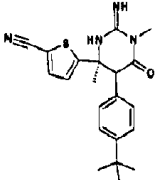
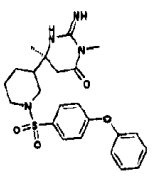
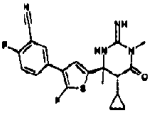
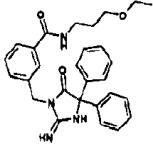
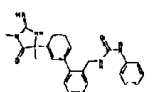
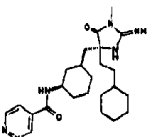
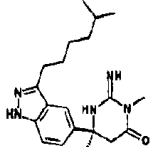
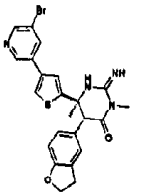
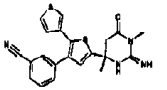
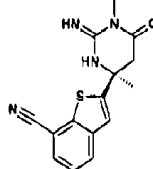
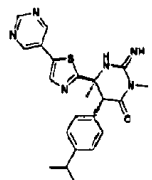
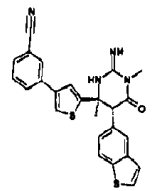
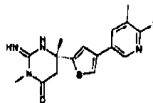
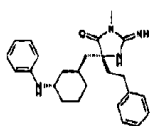
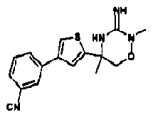
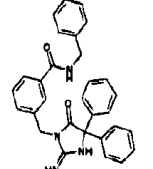
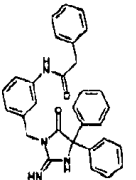
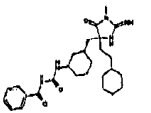
2014		384,2	2849		283,2	3684		378,2
2015		523,3	2850		370,2	3685		356,2
2016		353,2	2851		356,2	3686		496,3
2017		419,1	2852			3687		379,2
2018		343,2	2853		342,2	3688		436,2
2019		475,3	2854		456,3	3689		499,3

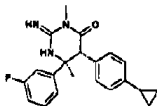
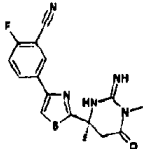
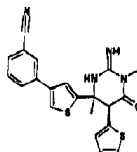
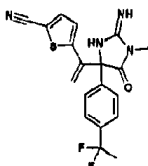
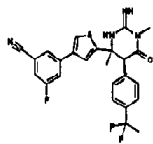
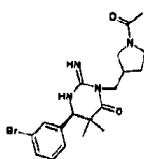
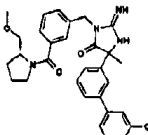
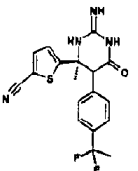
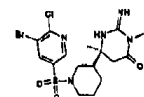
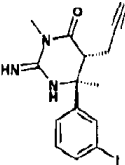
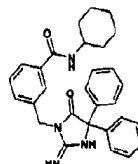
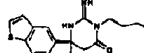
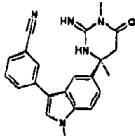
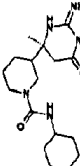
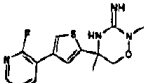
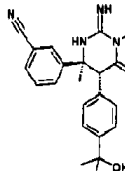
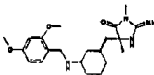
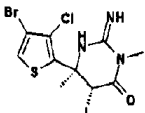
2020		364,1	2855		401,1	3690		415,9
2021		413,2	2856		452,3	3691		358,0
2022		472,3	2857		367,2	3692		354,2
2023		2858			364,2	3693		343,0
2024		479,3	2859		356,2	3694		301,2
2025		357,2	2860		435,2	3695		448,3

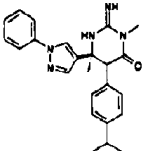
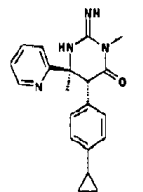
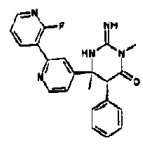
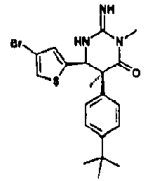
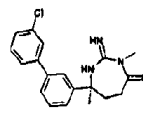
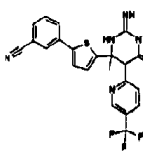
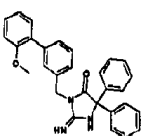
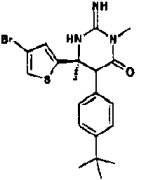
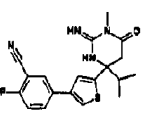
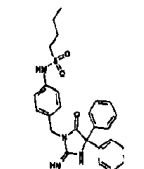
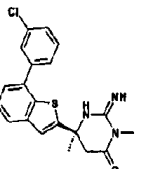
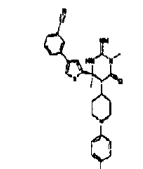
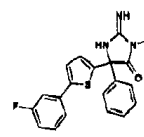
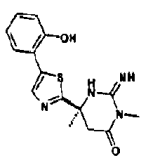
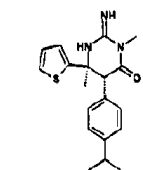
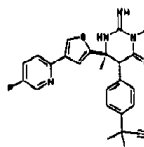
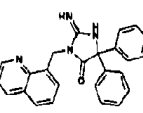
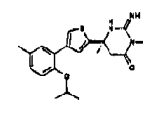
2026		434,2	2861		485,3	3696		496,3
2027		432,2	2862		451,3	3697		490,3
2028		400,1	2863		364,1	3698		379,2
2029		384,2	2864		341,2	3699		
2030		448,3	2865		316,0	3700		
2031		401,2	2866		250,3	3701		375,2

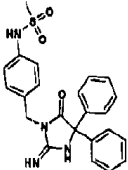
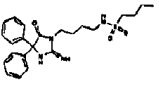
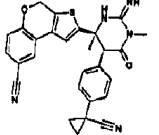
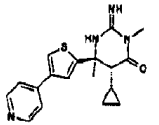
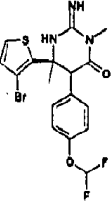
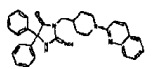
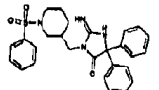
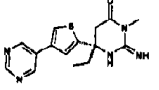
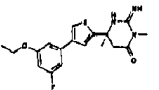
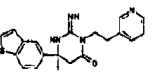
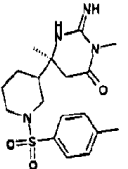
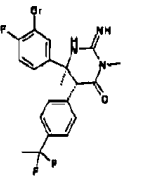
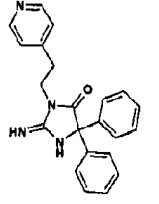
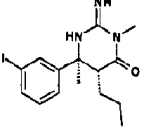
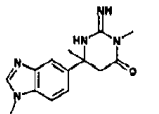
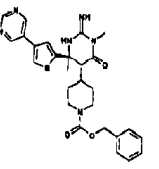
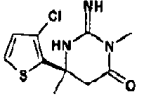
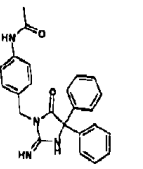
2032		295,1	2867		3702		482,3	
2033		392,2	2868		340,2	3703		378,2
2034		456,3	2869		367,0	3704		342,2
2035		421,0	2870		3705		354,4	
2036		343,2	2871		343,2	3706		422,2
2037		343,0	2872		421,2	3707		252,1

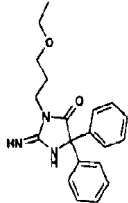
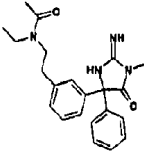
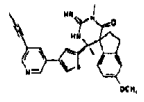
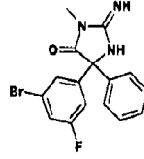
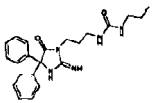
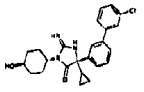
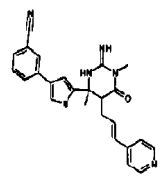
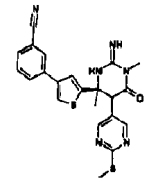
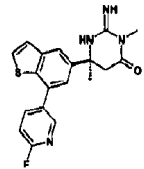
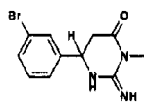
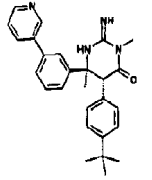
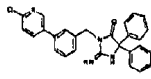
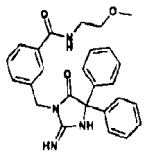
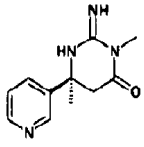
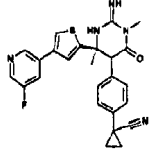
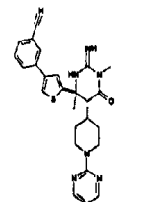
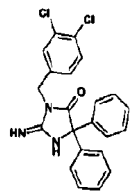
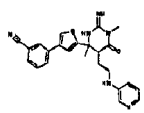
2038		344,2	2873		425,2	3708		525,3
2039		303,0	2874		438,2	3709		444,2
2040		250,0	2875		450,3	3710		356,2
2041		469,3	2876		461,3	3711		261,0
2042		2877	342,2	3712		351,3		
2043		373,2	2878		497,3	3713		

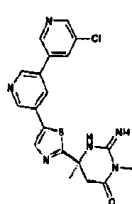
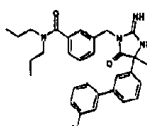
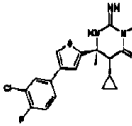
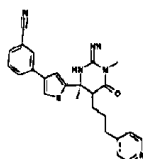
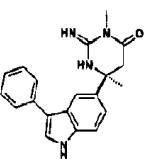
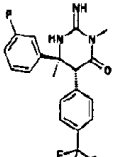
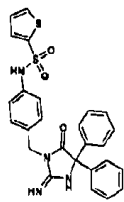
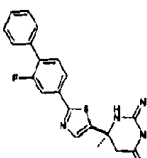
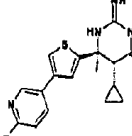
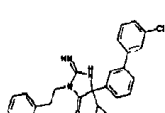
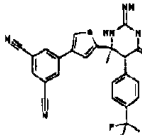
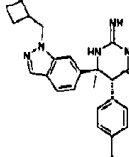
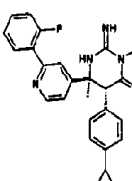
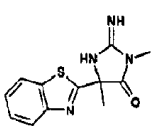
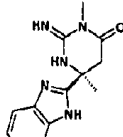
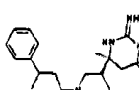
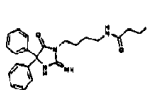
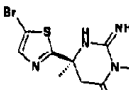
2044		381,2	2879		457,3	3714		401,2
2045		471,3	2880		428,2	3715		441,2
2046		356,2	2881		497,3	3716		406,9
2047		299,2	2882			3717		457,3
2048		333,0	2883		405,1	3718		313,1
2049		475,3	2884		475,3	3719		

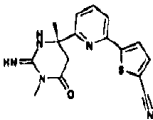
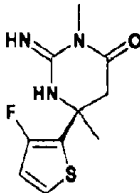
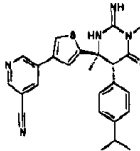
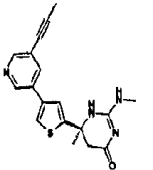
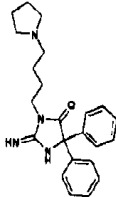
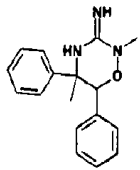
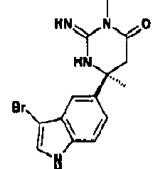
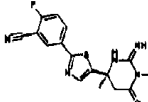
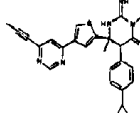
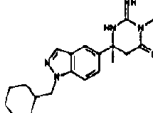
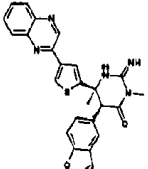
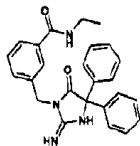
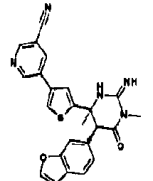
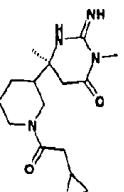
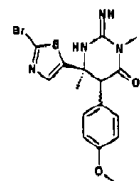
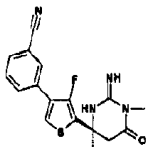
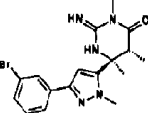
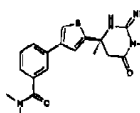
2050		352,2	2885		344,0	3720		
2051			2886		483,3	3721		421,1
2052		531,3	2887		375,2	3722		478,3
2053		382,0	2888		467,3	3723		316,2
2054		372,2	2889		350,2	3724		307,3
2055		377,2	2890			3725		461,8

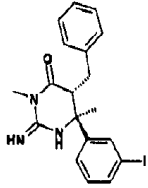
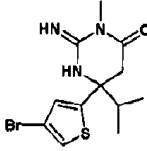
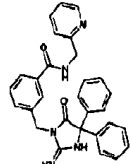
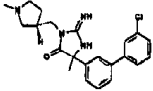
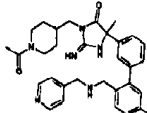
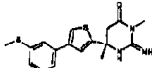
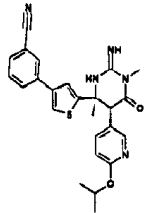
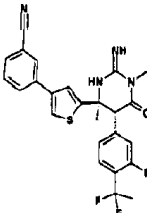
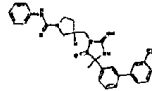
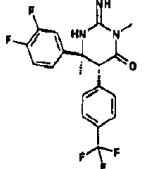
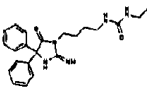
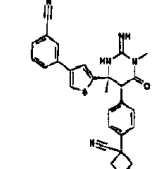
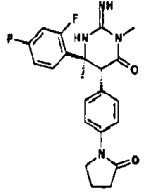
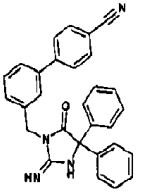
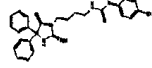
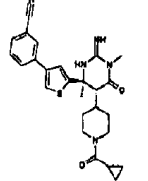
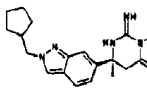
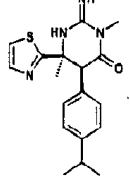
2056		402,2	2891		335,2	3726		390,2
2057		434,2	2892		342,2	3727		470,4
2058		448,3	2893		434,2	3728		371,0
2059		477,3	2894		384,2	3729		502,3
2060		366,2	2895		317,2	3730		342,2
2061		462,3	2896		393,2	3731		372,0

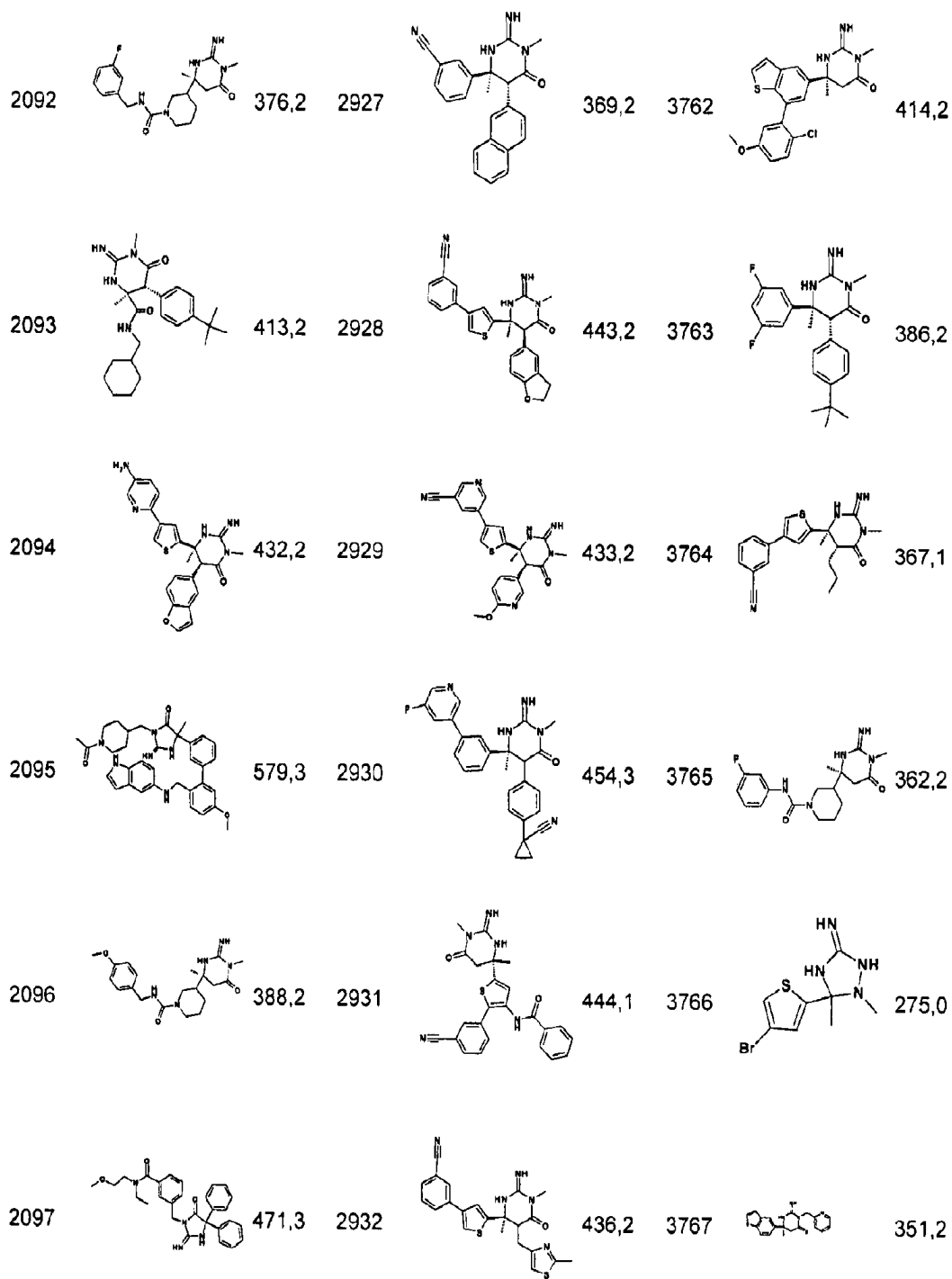
2062		435,2	2897		443,2	3732		494,3
2063		341,2	2898		444,0	3733		476,1
2064		489,3	2899		316,0	3734		362,2
2065		365,2	2900		379,2	3735		454,3
2066		357,2	2901		386,1	3736		272,2
2067		519,3	2902		258,0	3737		399,2

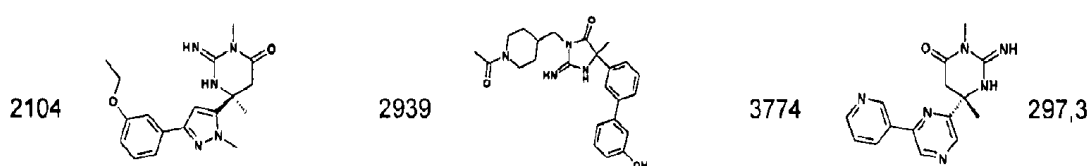
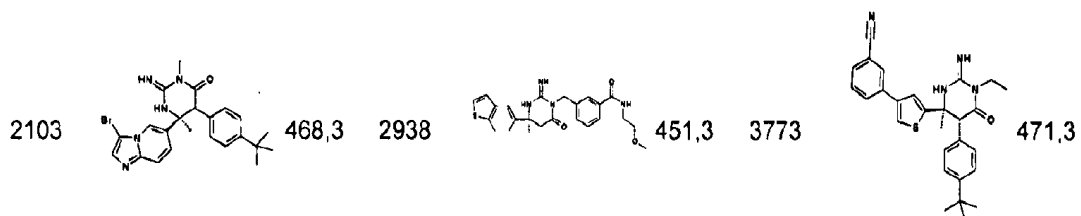
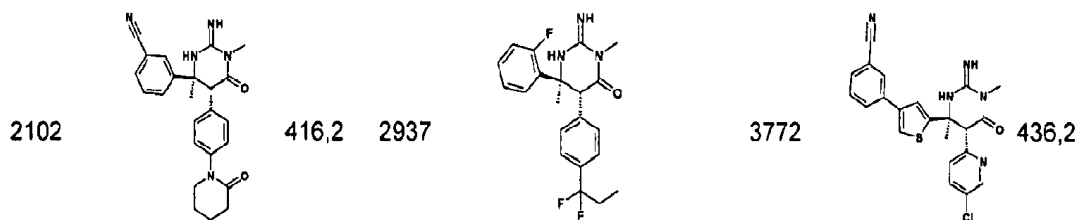
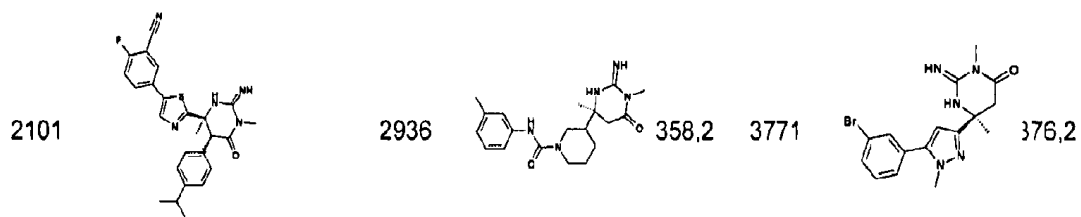
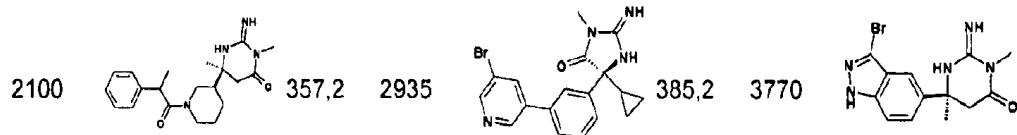
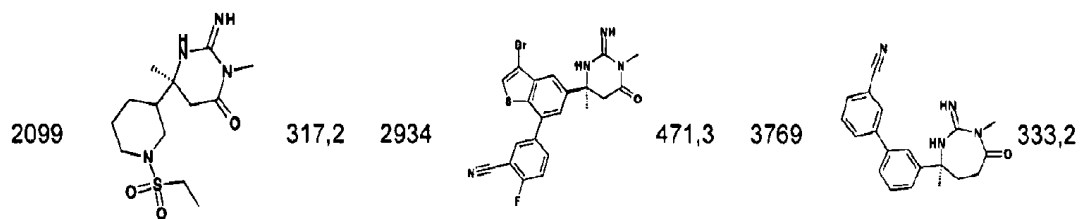
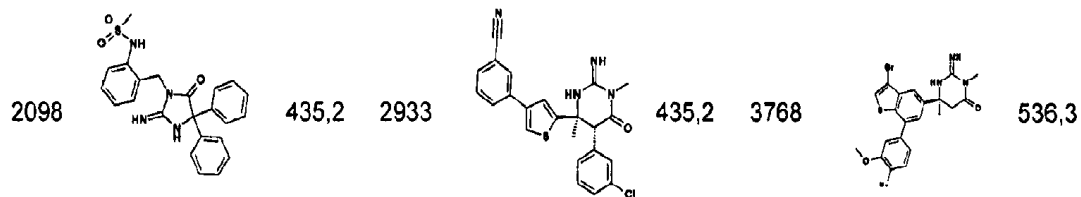
2068		338,2	2903		379,2	3738		471,4
2069		362,2	2904		394,2	3739		424,2
2070		442,2	2905		449,3	3740		369,2
2071		282,0	2906		427,2	3741		453,1
2072		443,2	2907		219,1	3742		460,3
2073		486,3	2908		410,2	3743		445,2

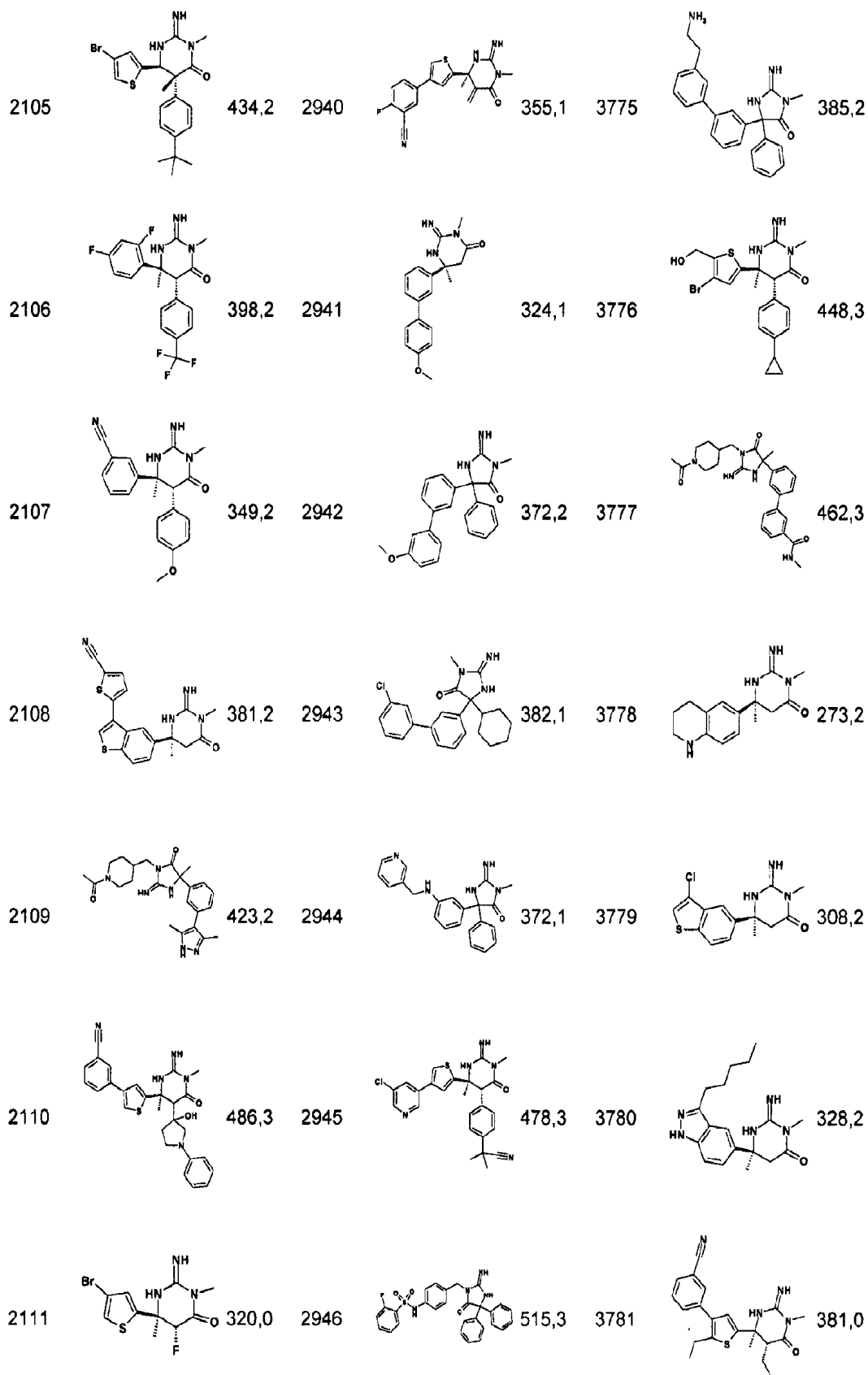
2074		413,2	2909		3744		392,2	
2075		444,2	2910		3745			
2076		503,3	2911		395,0	3746		359,2
2077		430,2	2912		490,3	3747		442,2
2078		429,2	2913		261,1	3748		258,1
2079		357,2	2914		394,2	3749		303,2

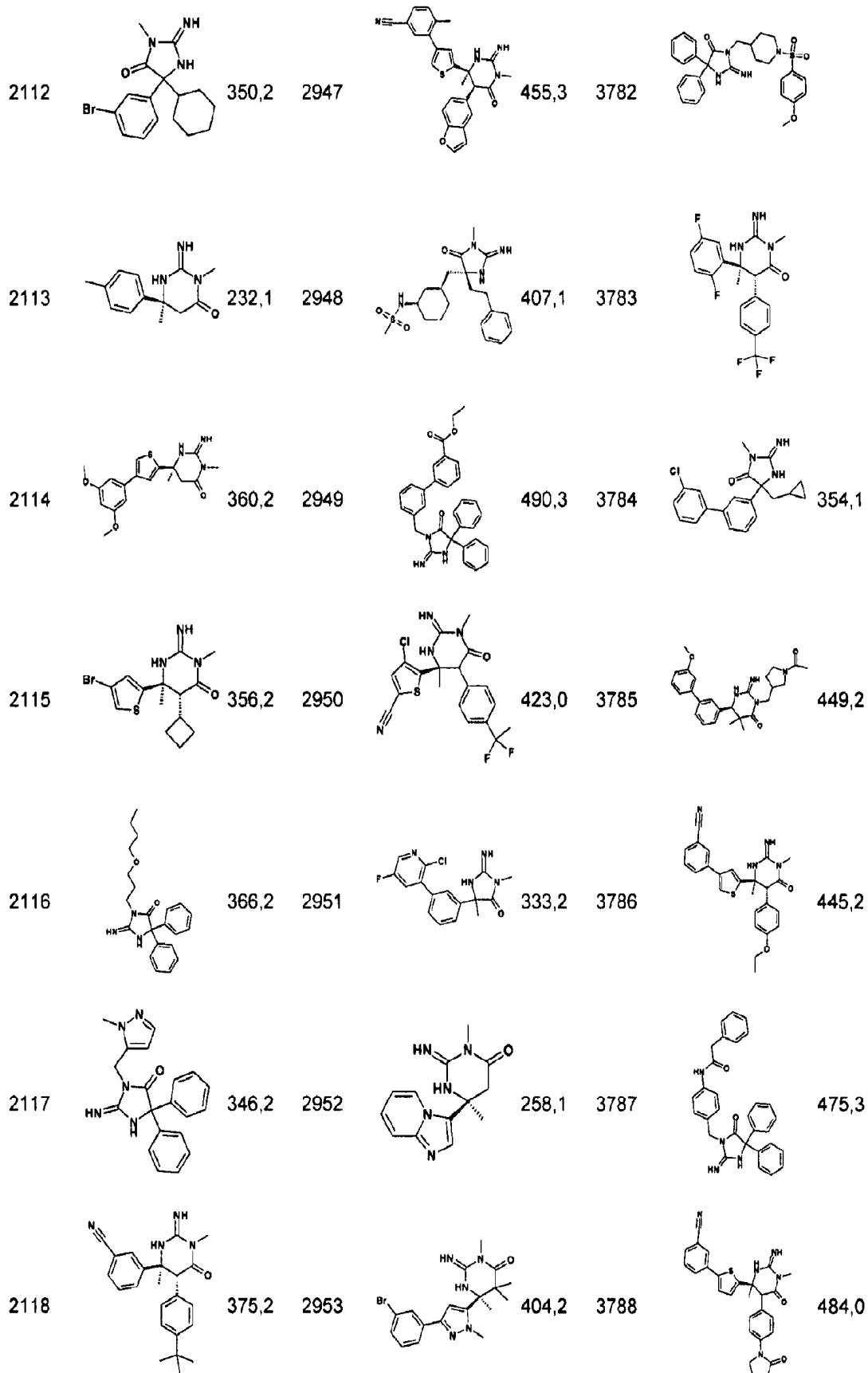
2080		326,0	2915		242,1	3750		444,2
2081		339,2	2916		377,2	3751		282,3
2082		335,2	2917		343,7	3752		456,3
2083		354,2	2918		468,3	3753		413,2
2084		442,2	2919		307,2	3754		409,0
2085		343,2	2920		390,2	3755		371,0

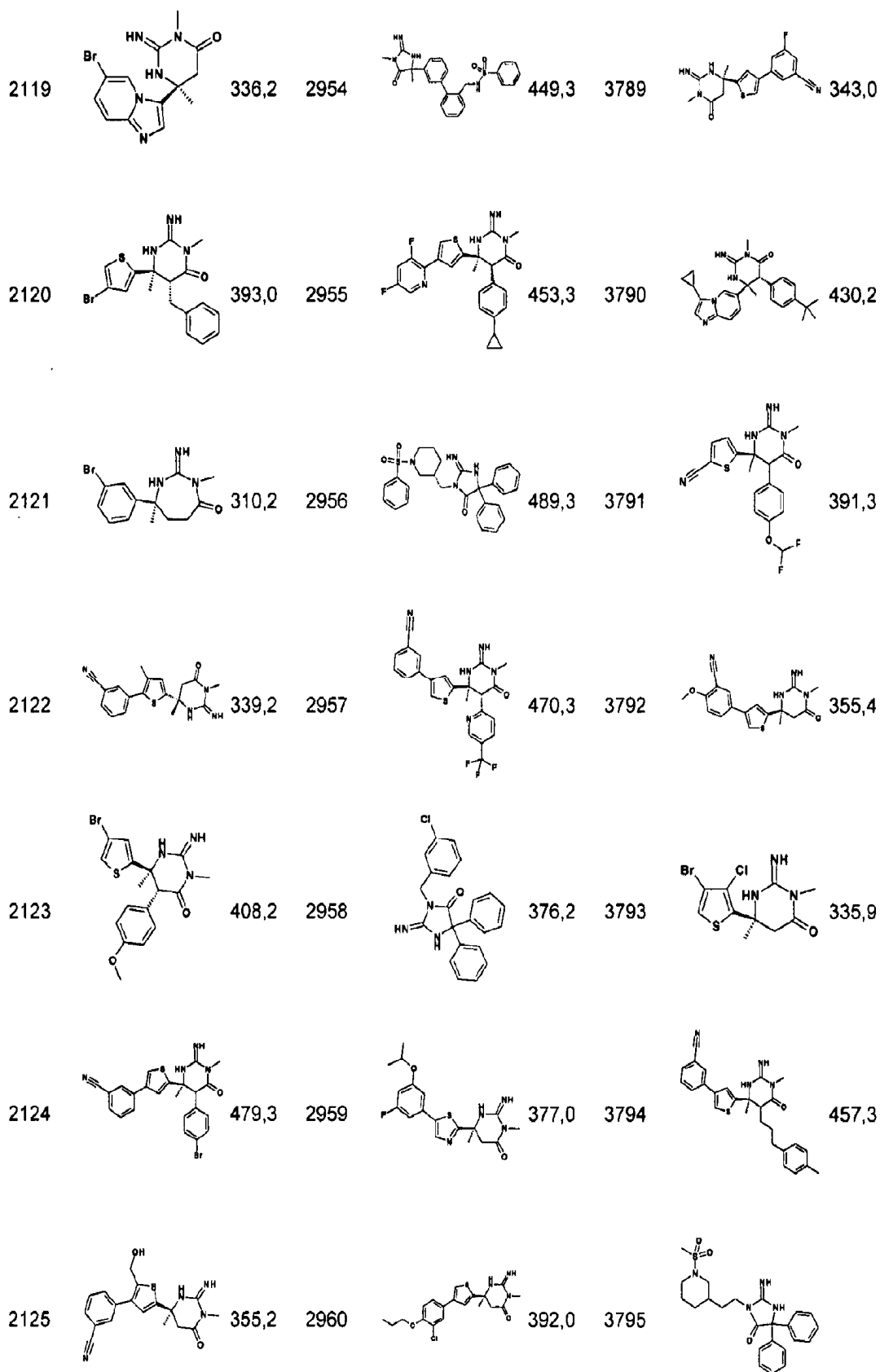
2086		434,0	2921		330,0	3756		476,3
2087			2922		555,3	3757		346,0
2088		460,3	2923		483,3	3758		502,3
2089		398,2	2924		394,2	3759		480,3
2090			2925		443,2	3760		476,3
2091		476,3	2926		340,2	3761		343,1

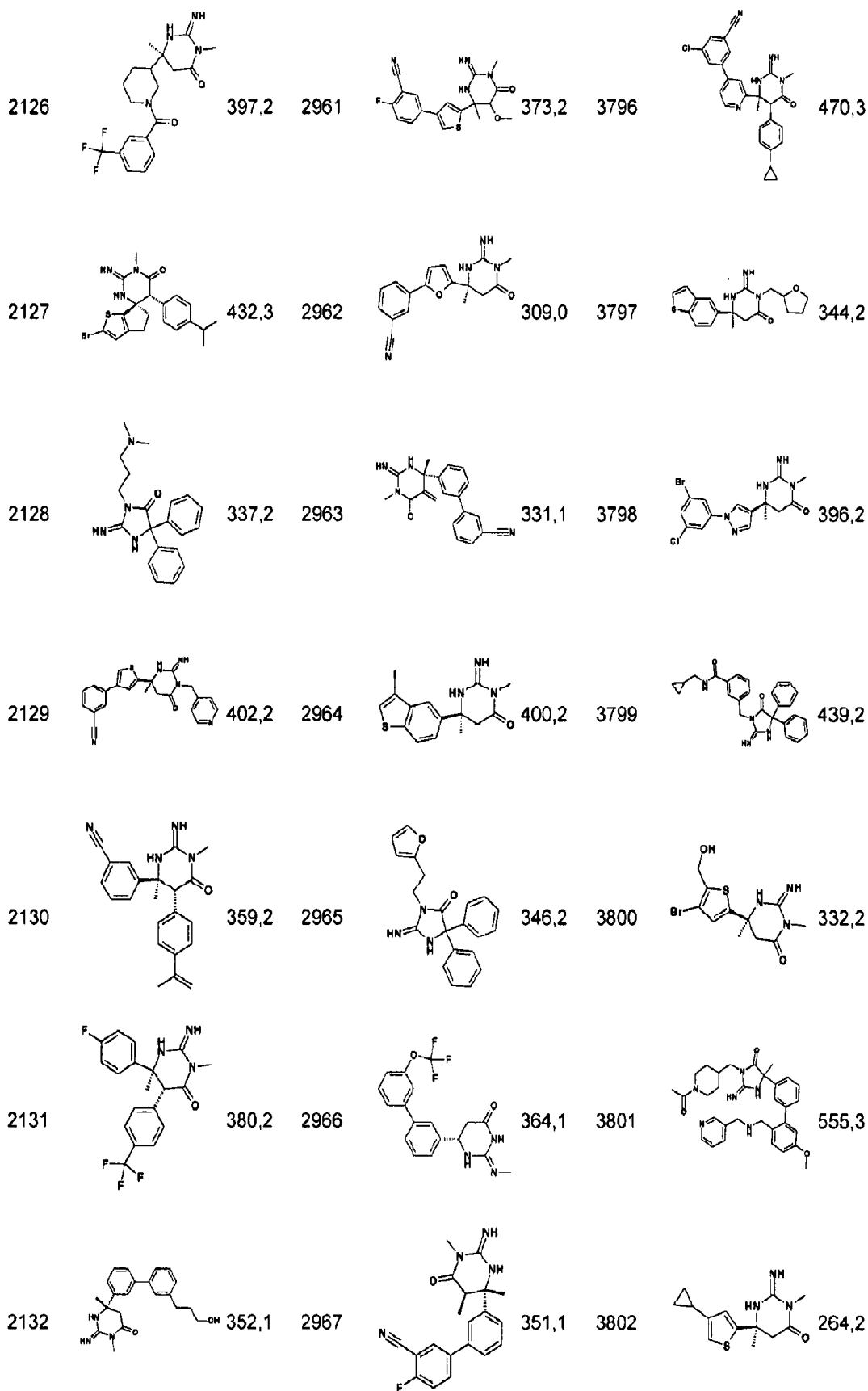


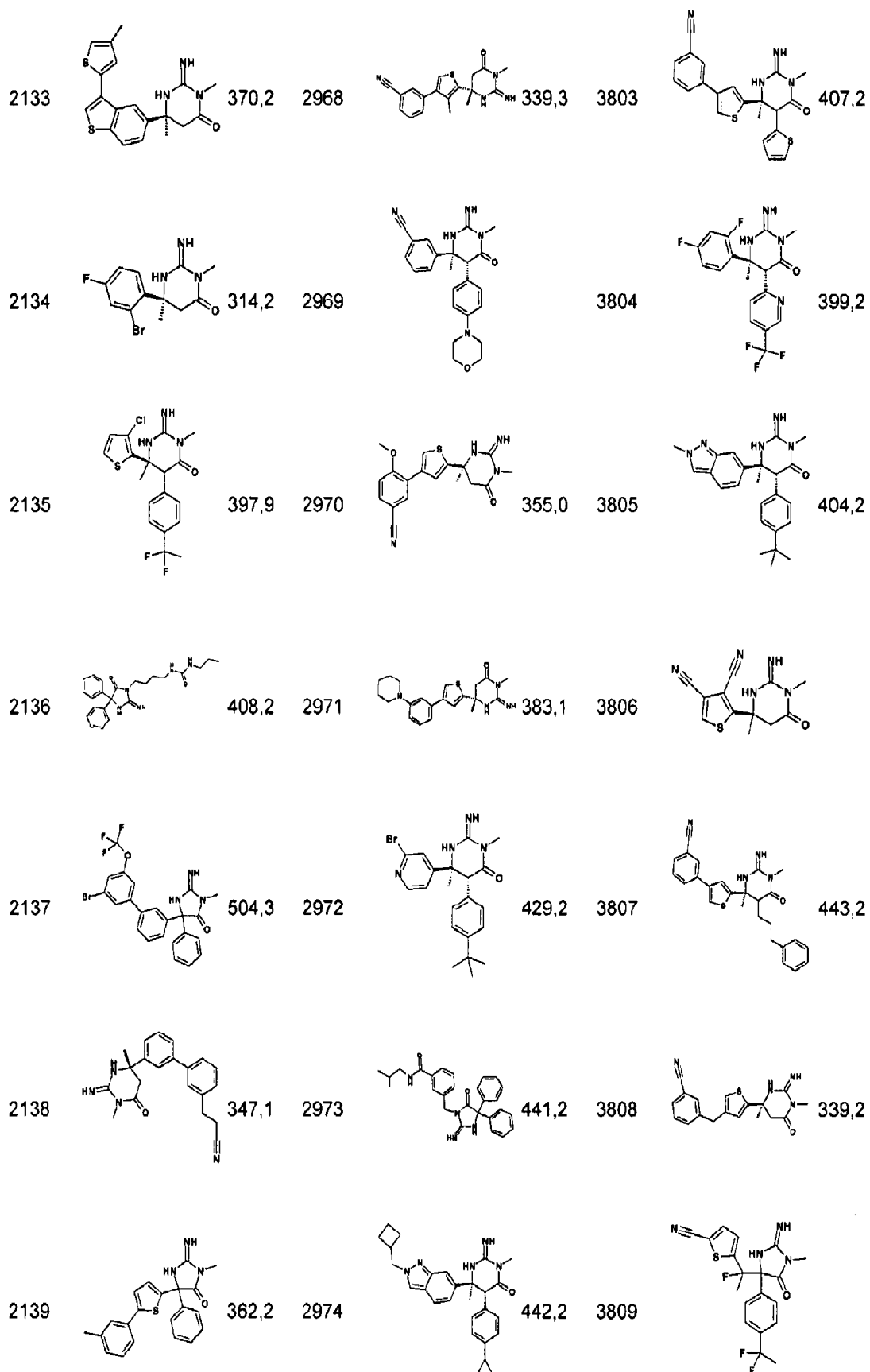


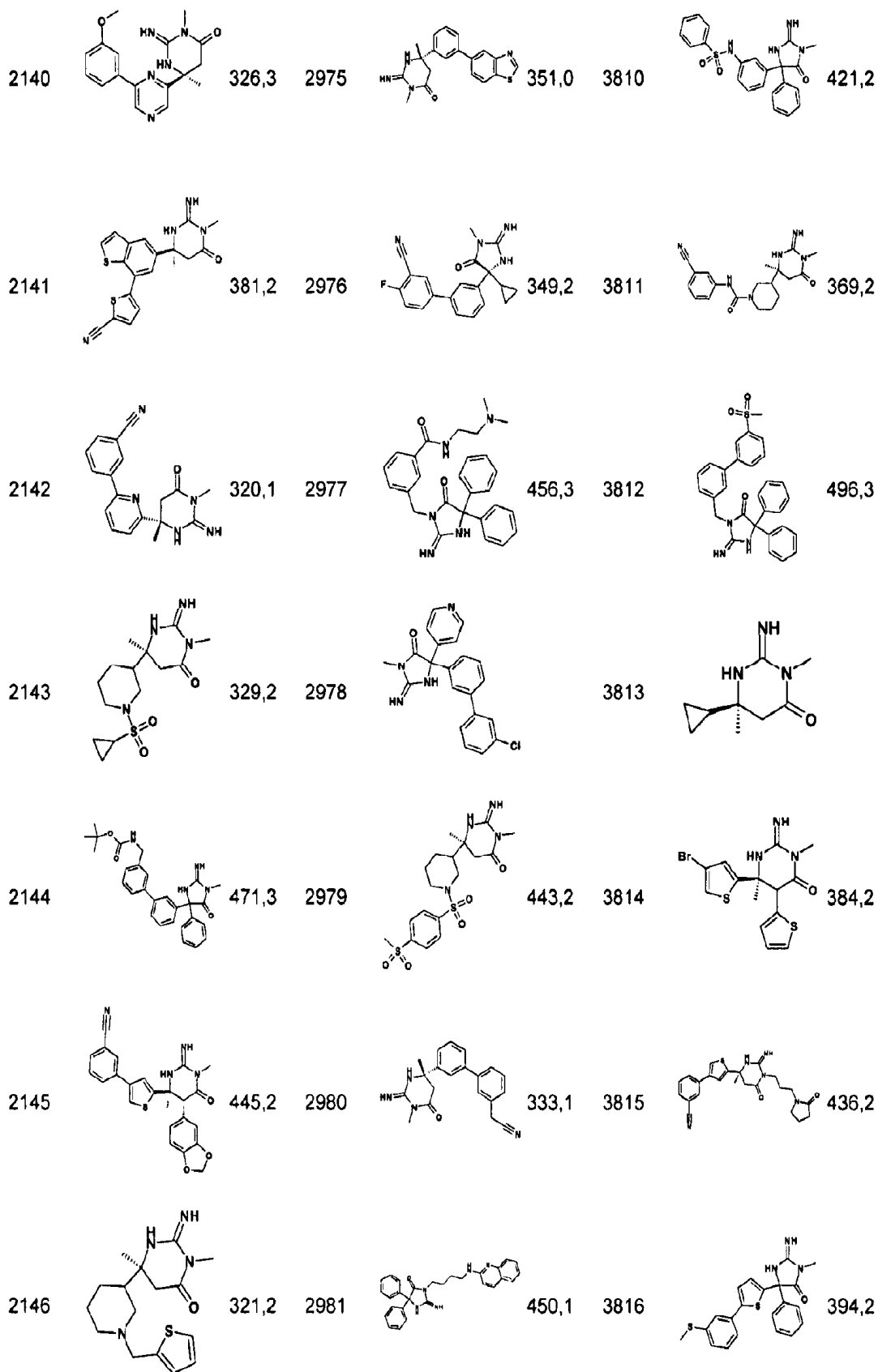


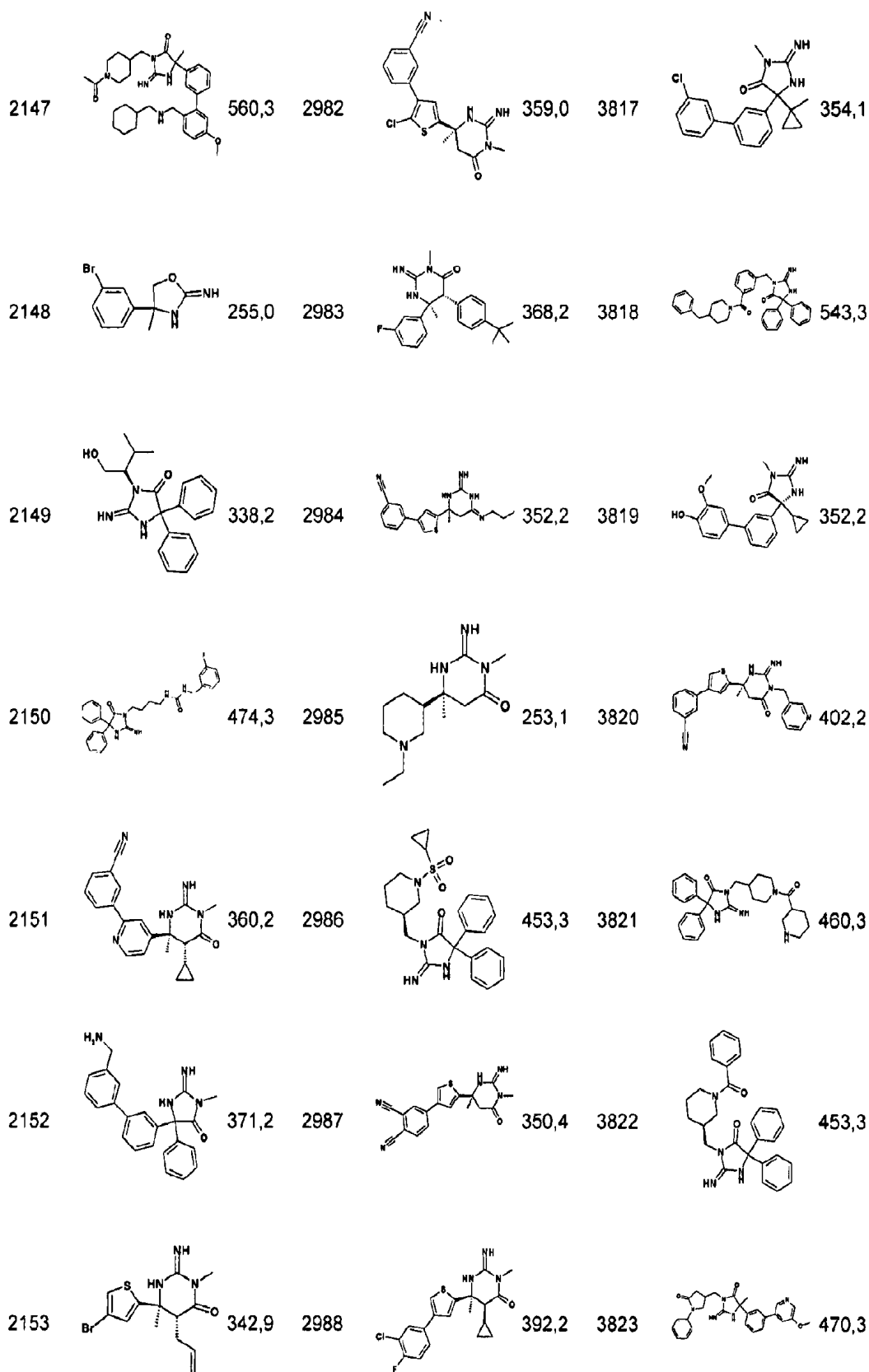


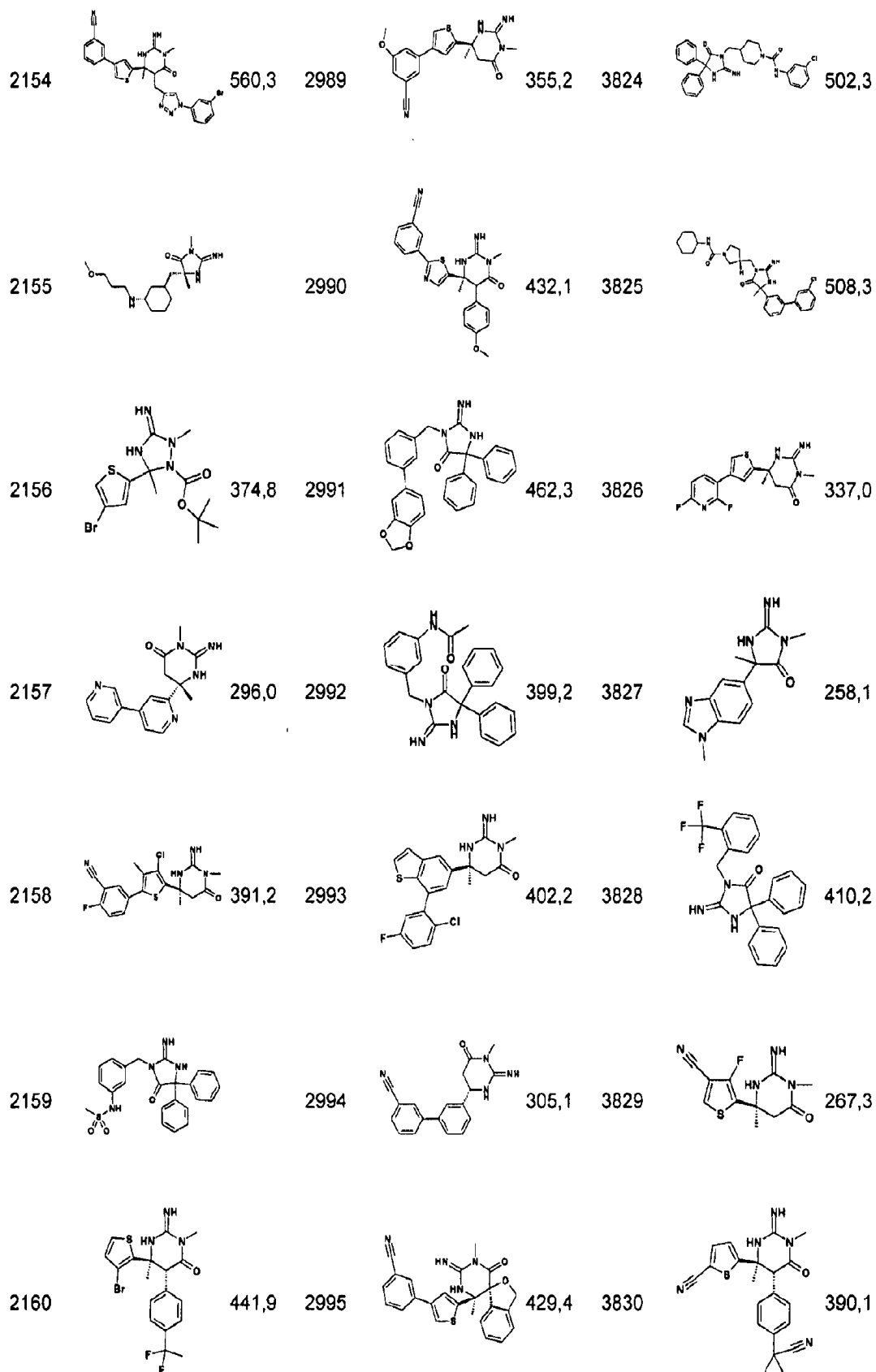


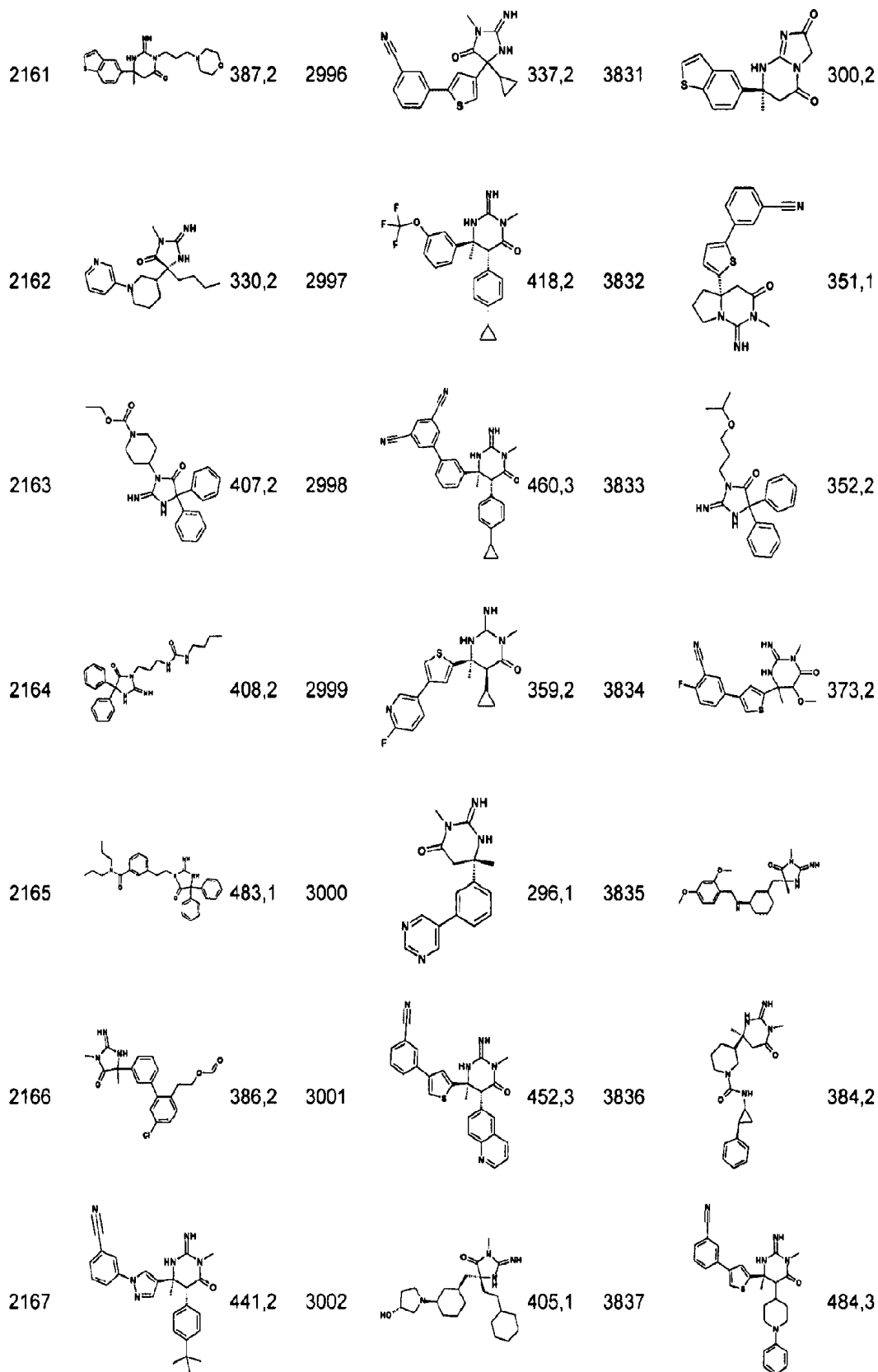


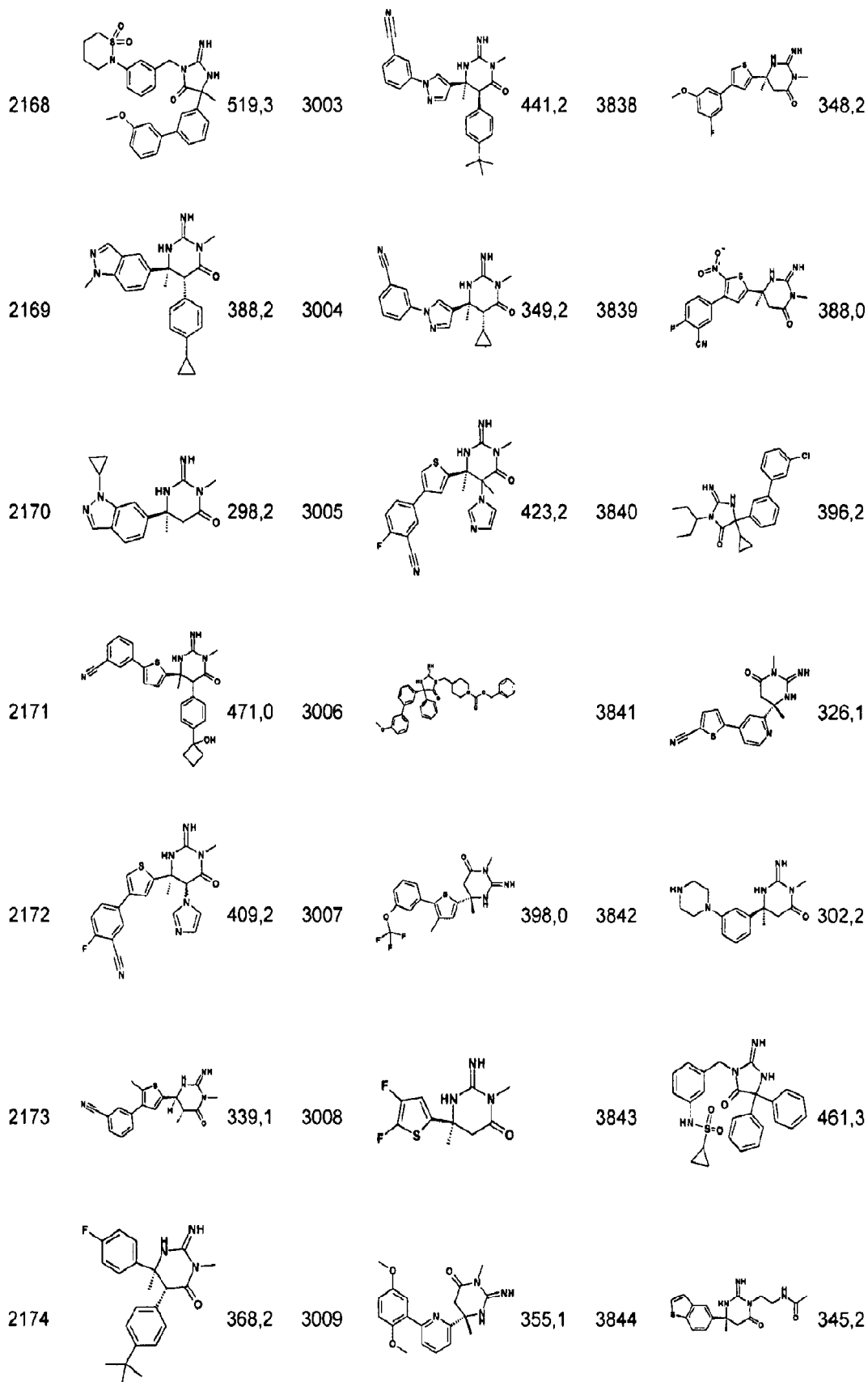


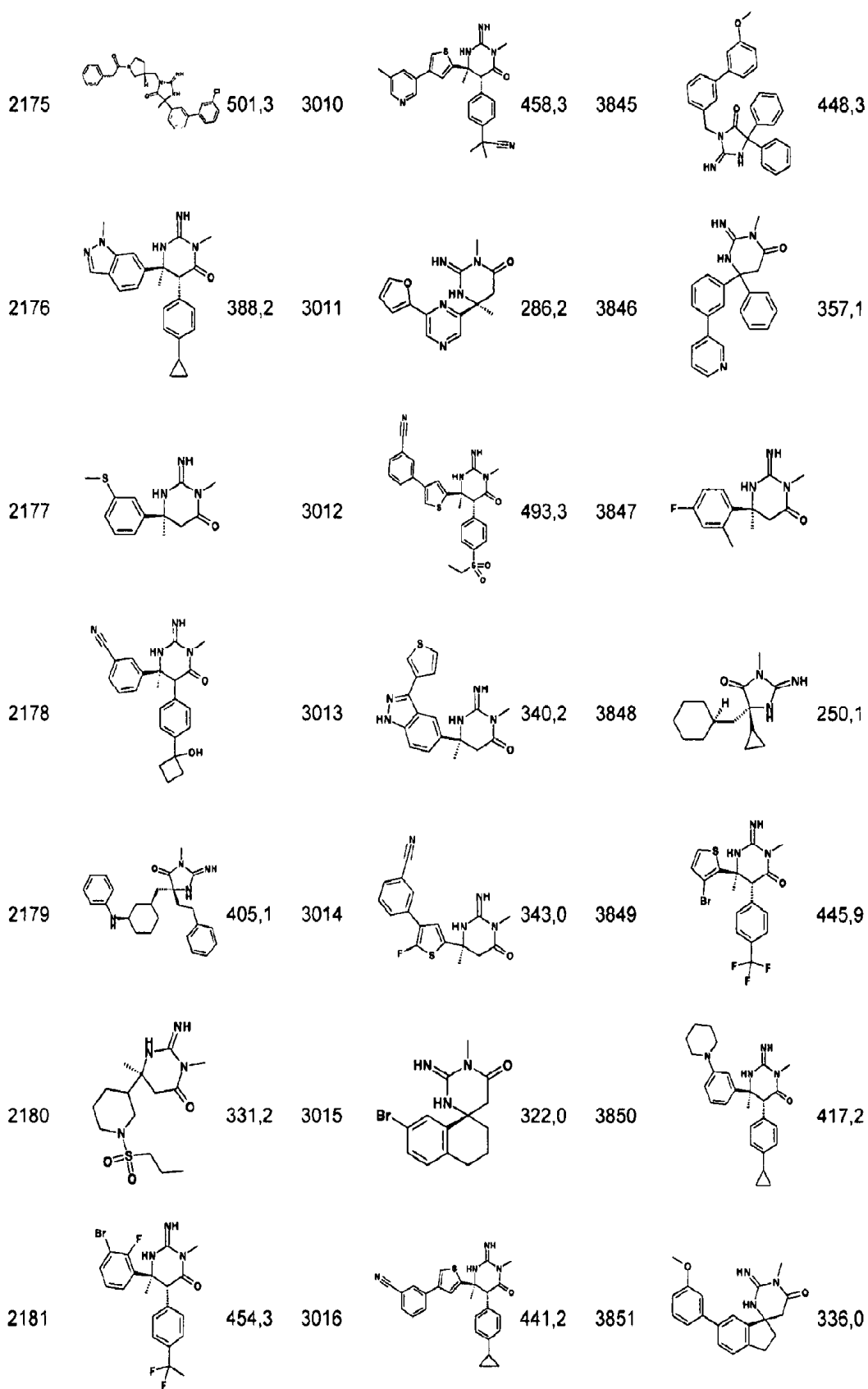


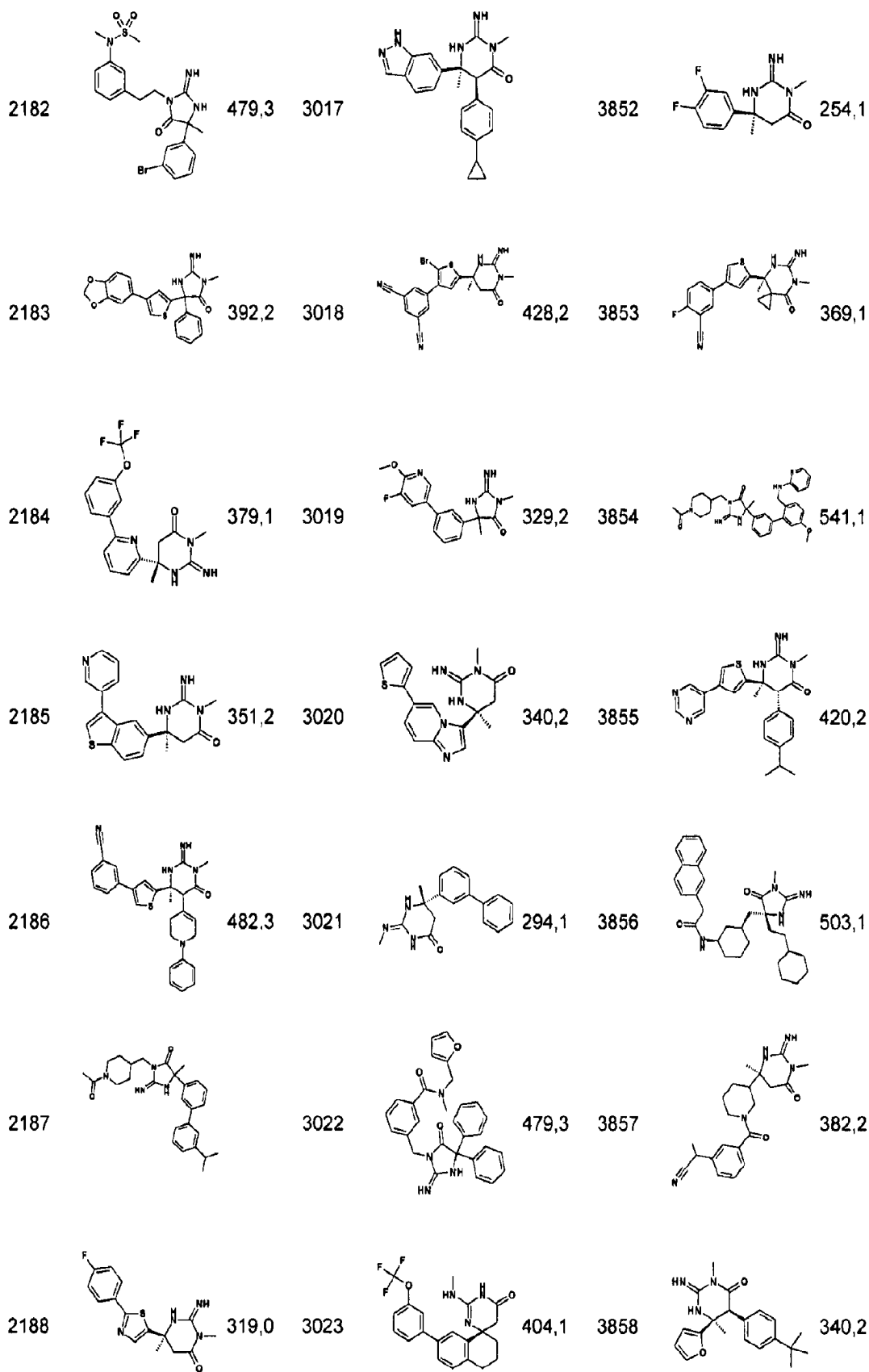


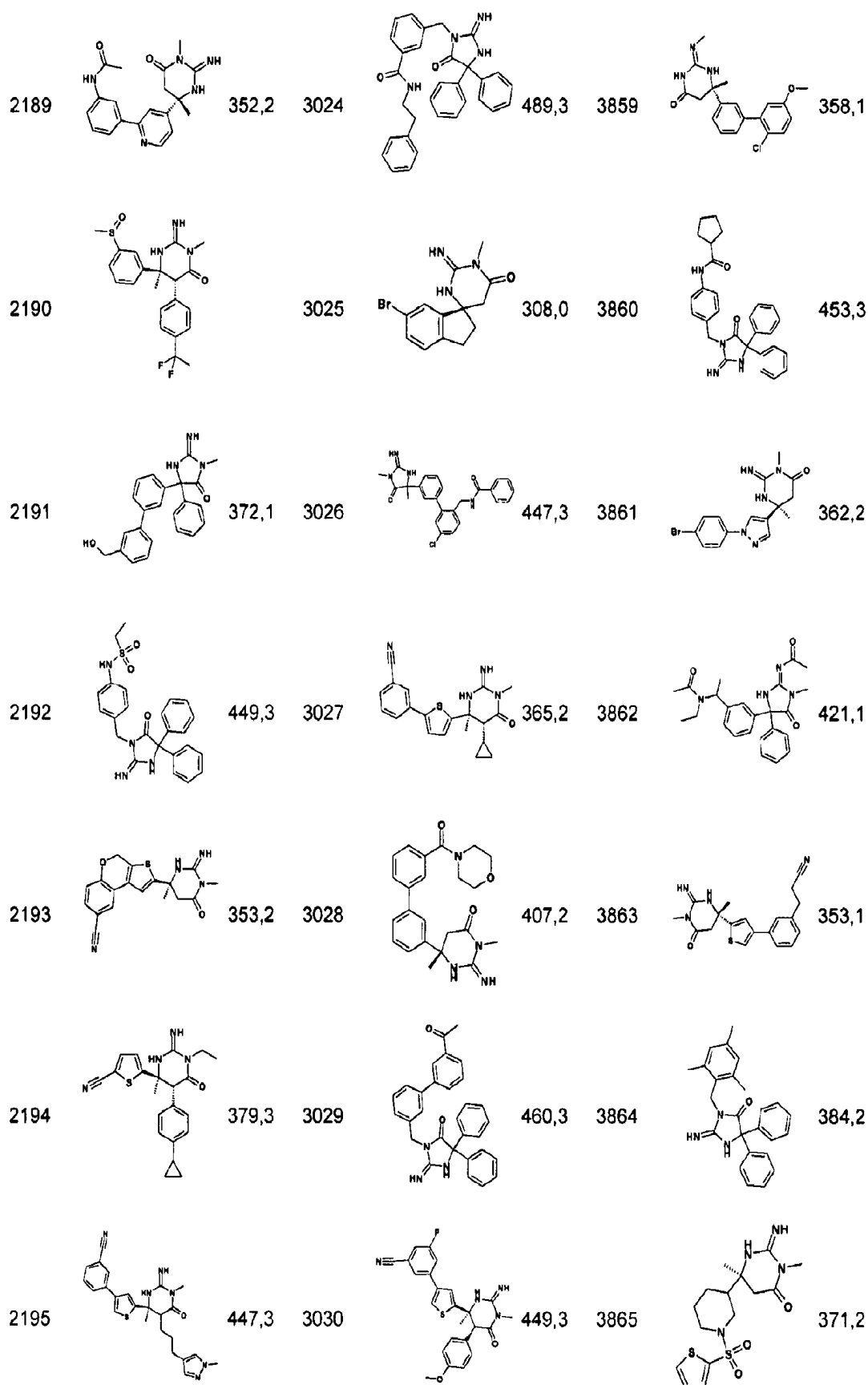


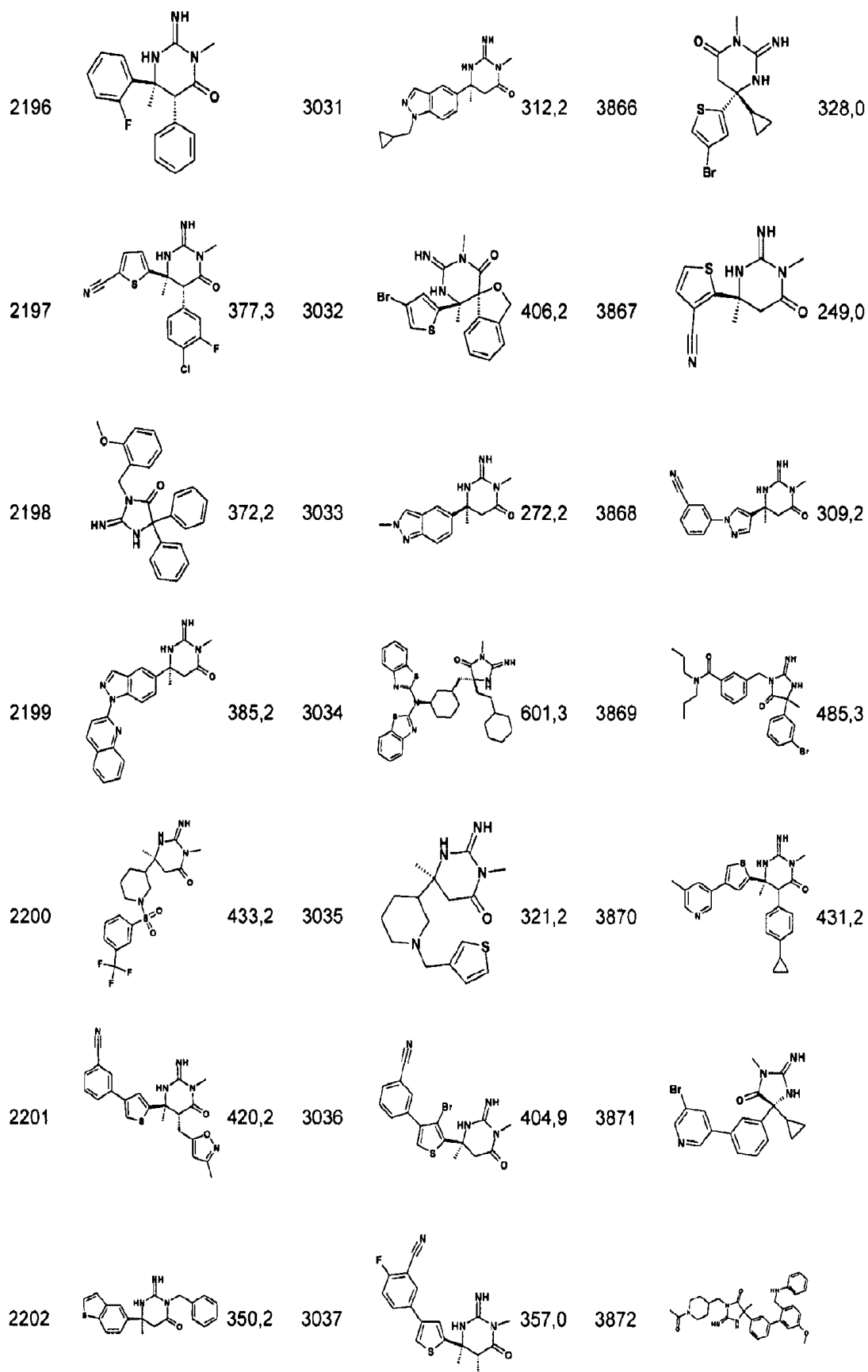


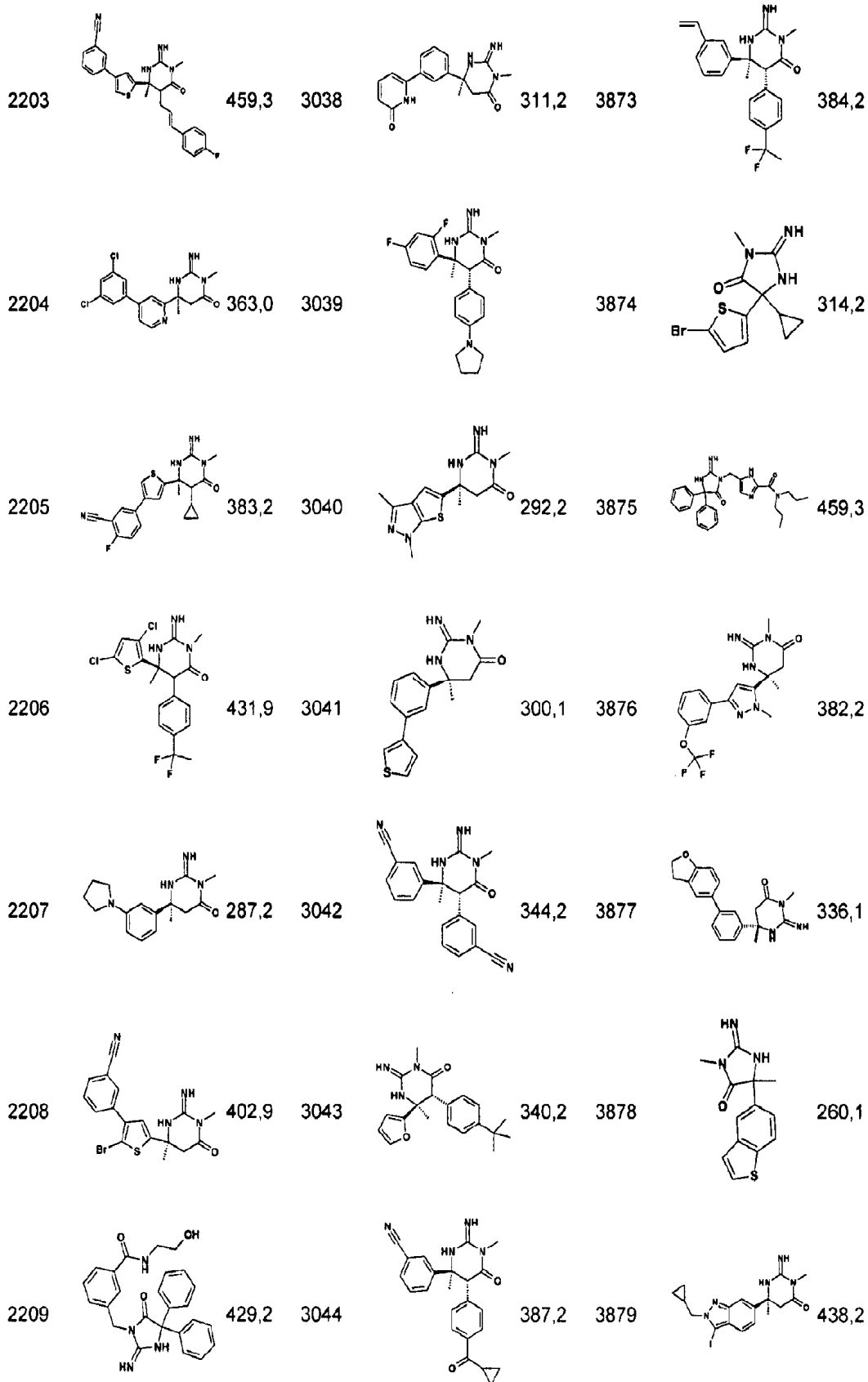


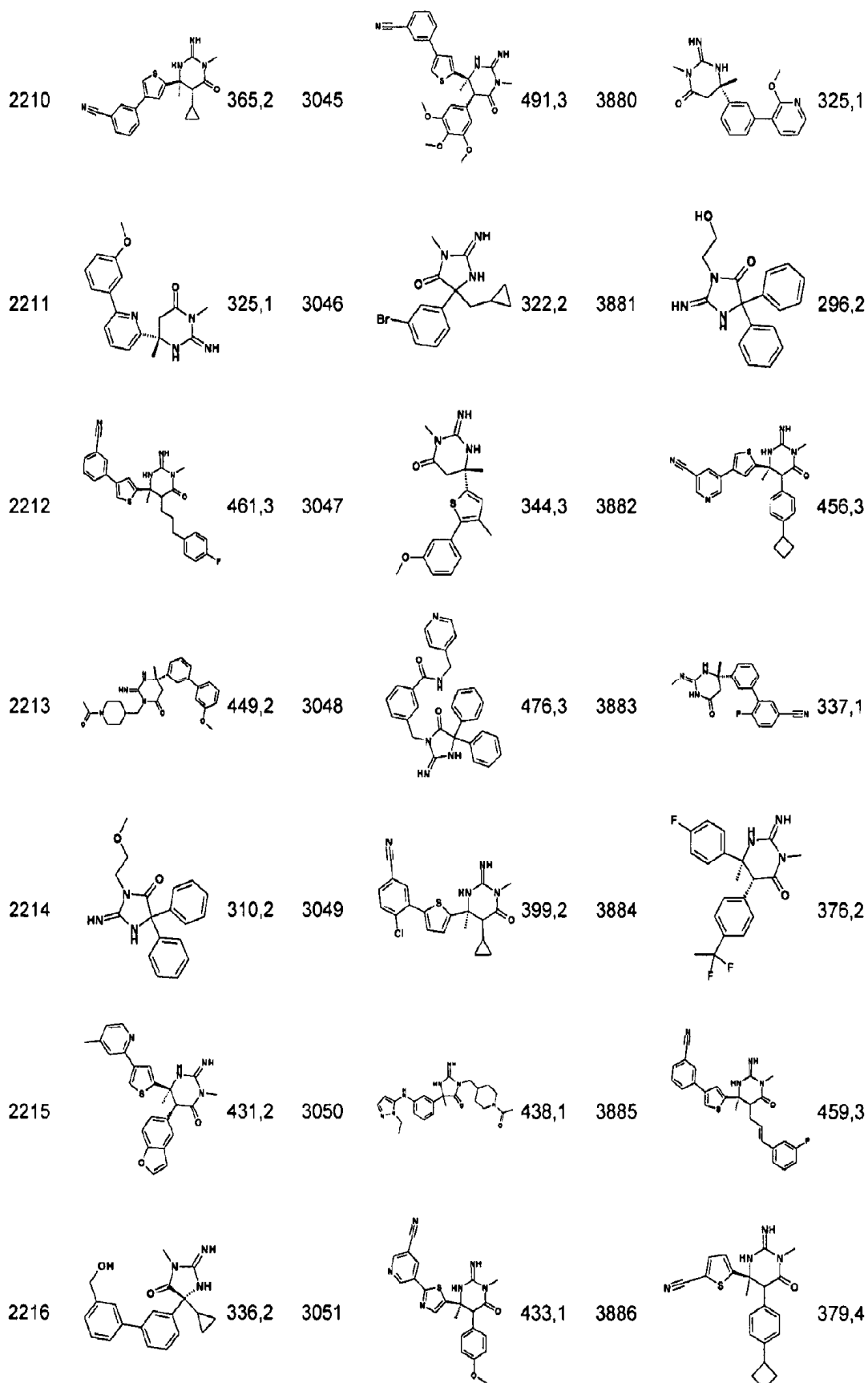


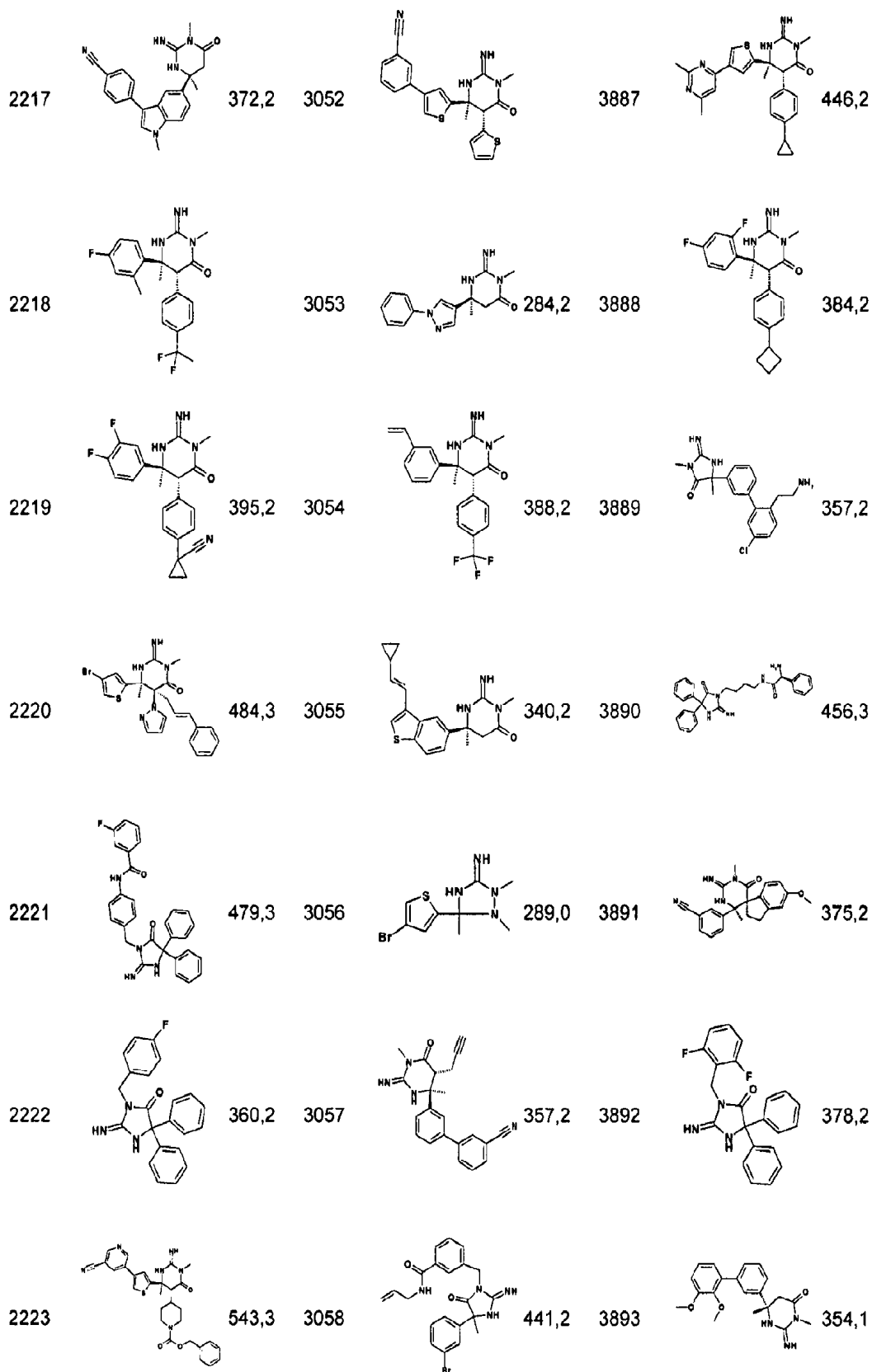


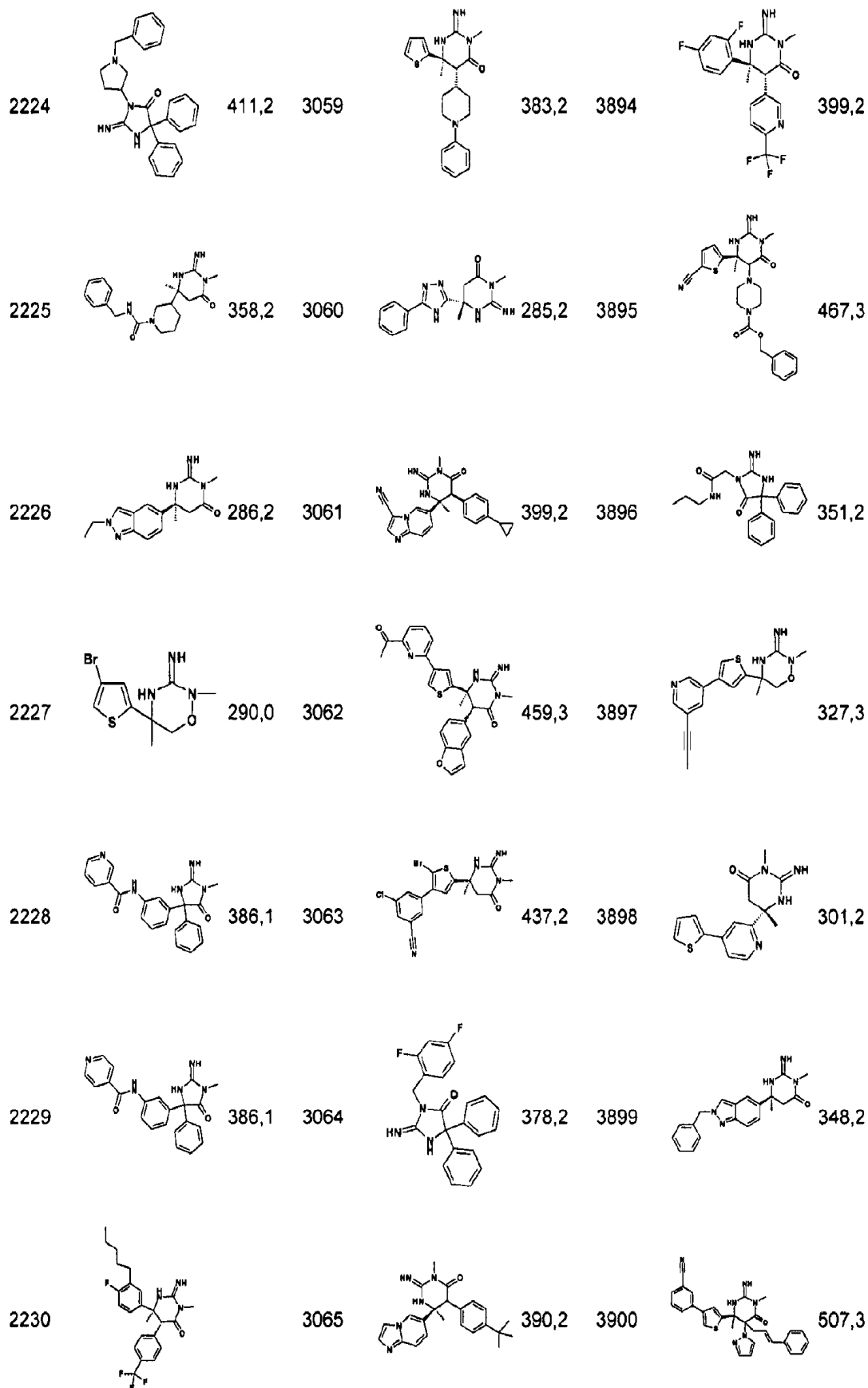


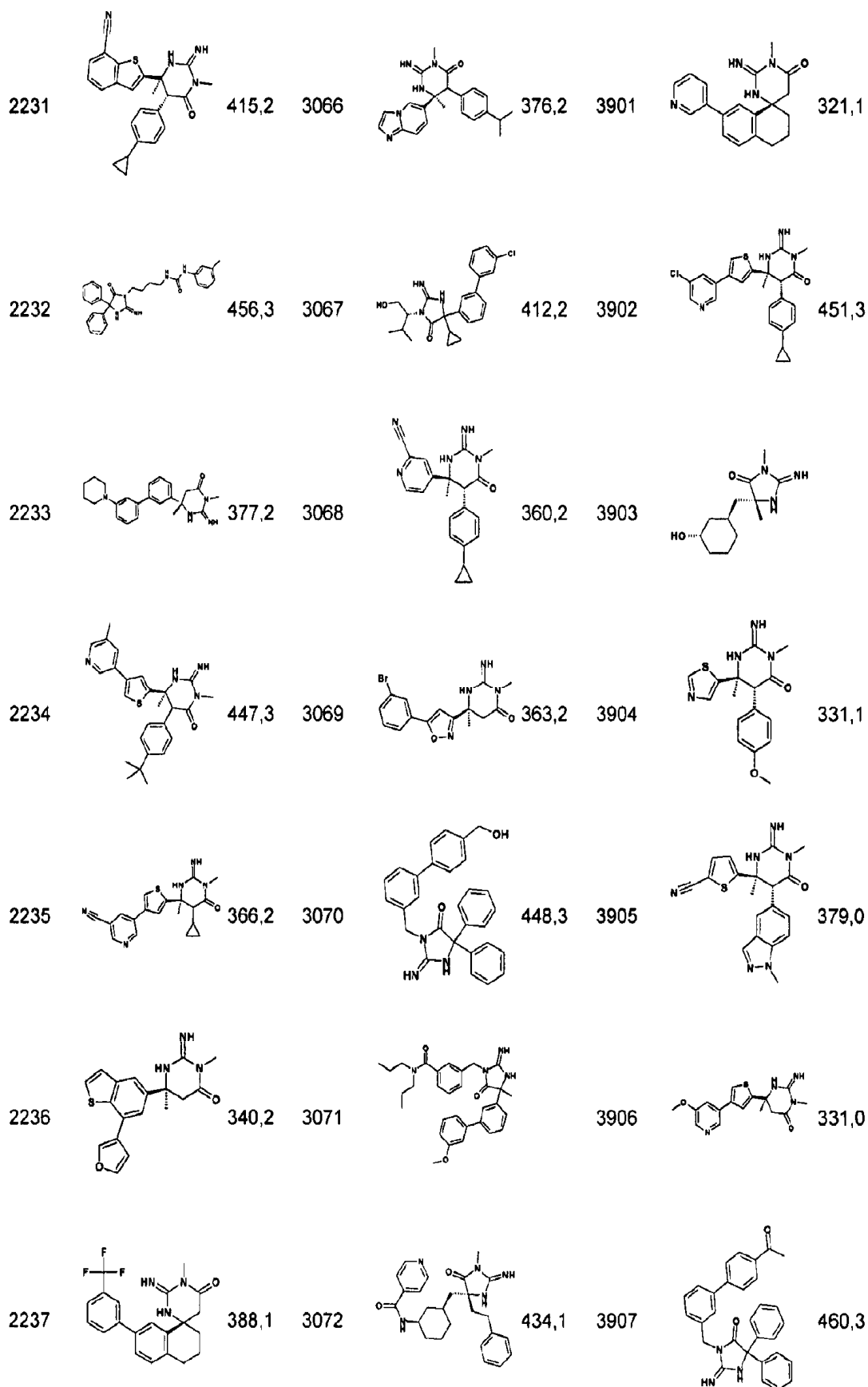


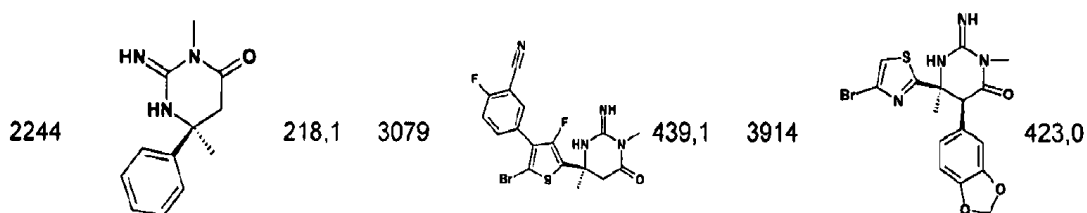
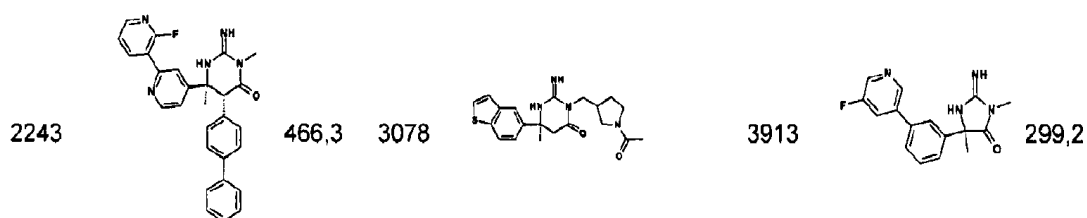
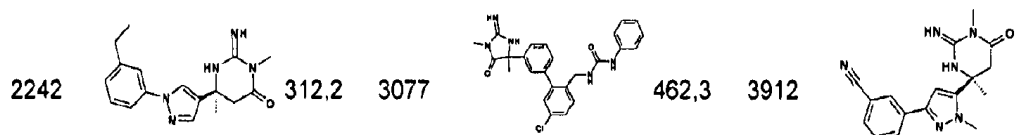
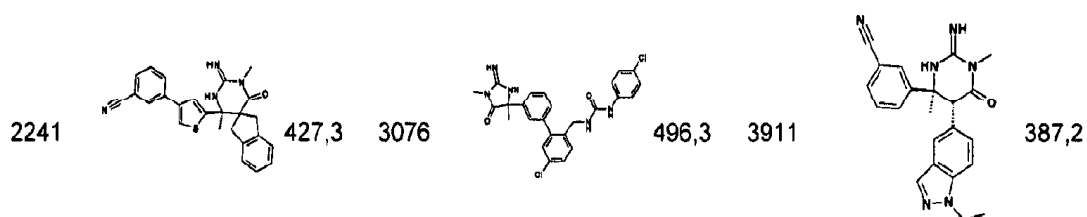
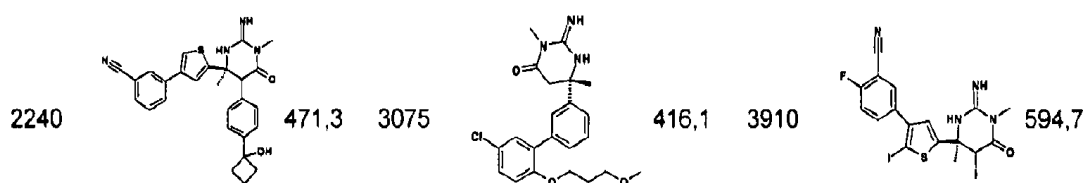
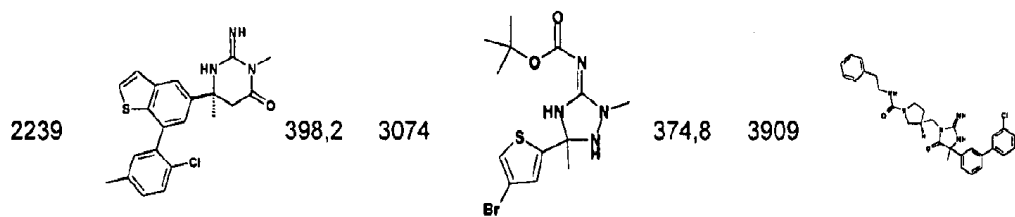
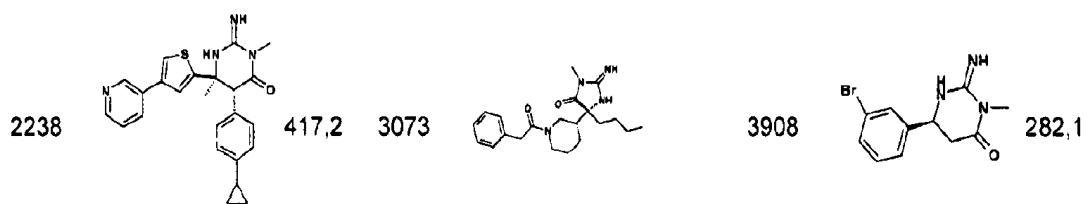


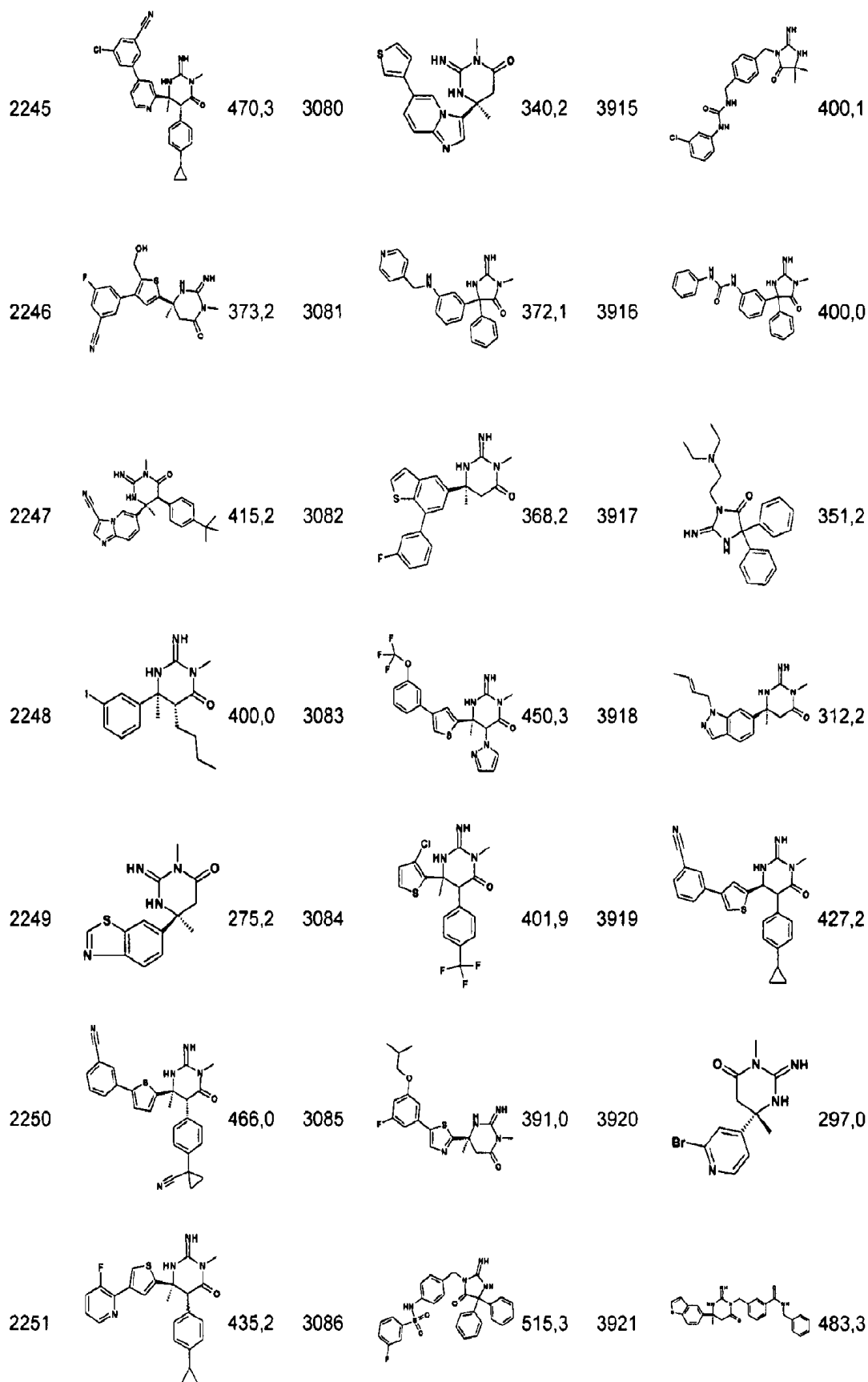


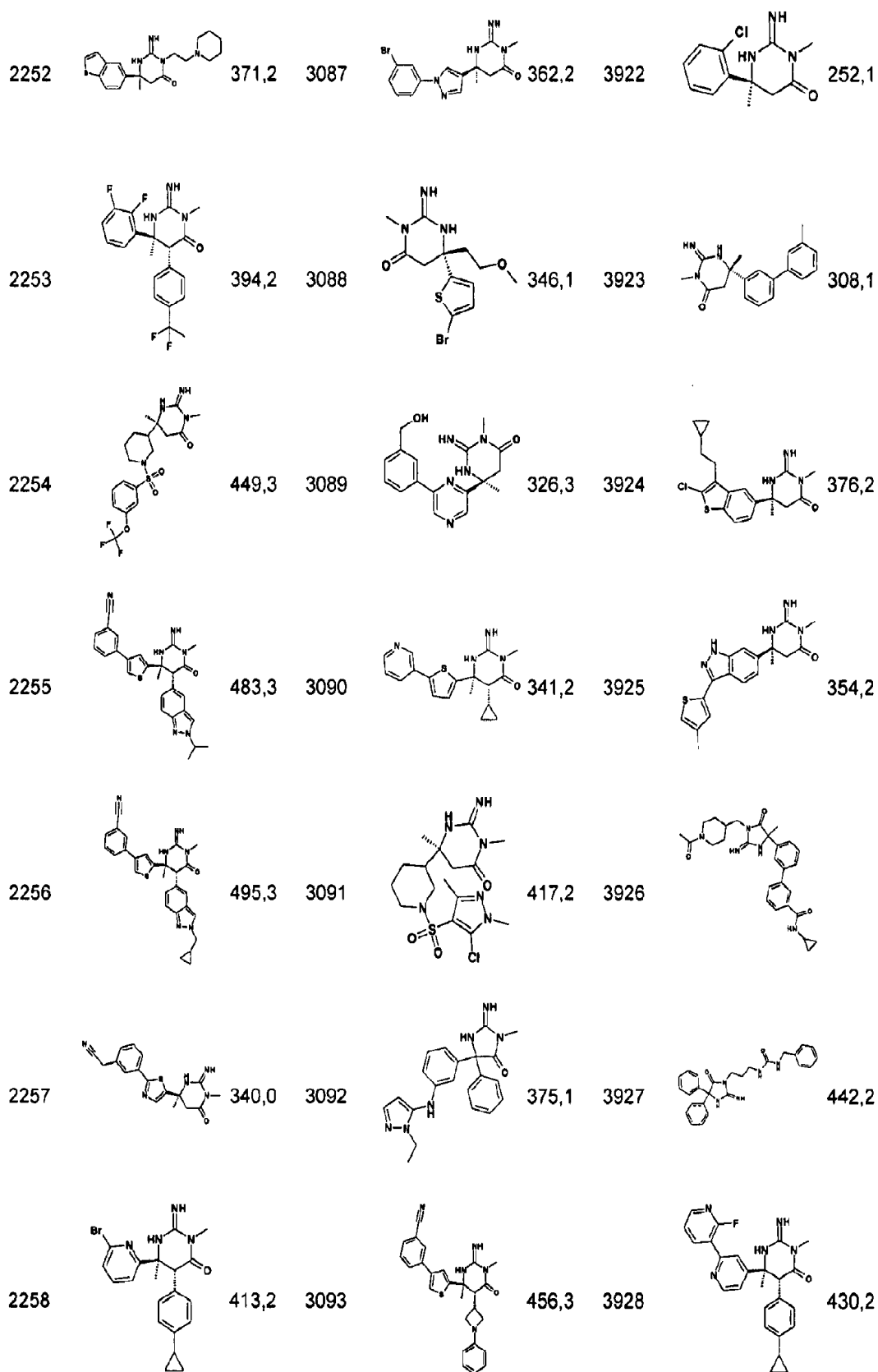


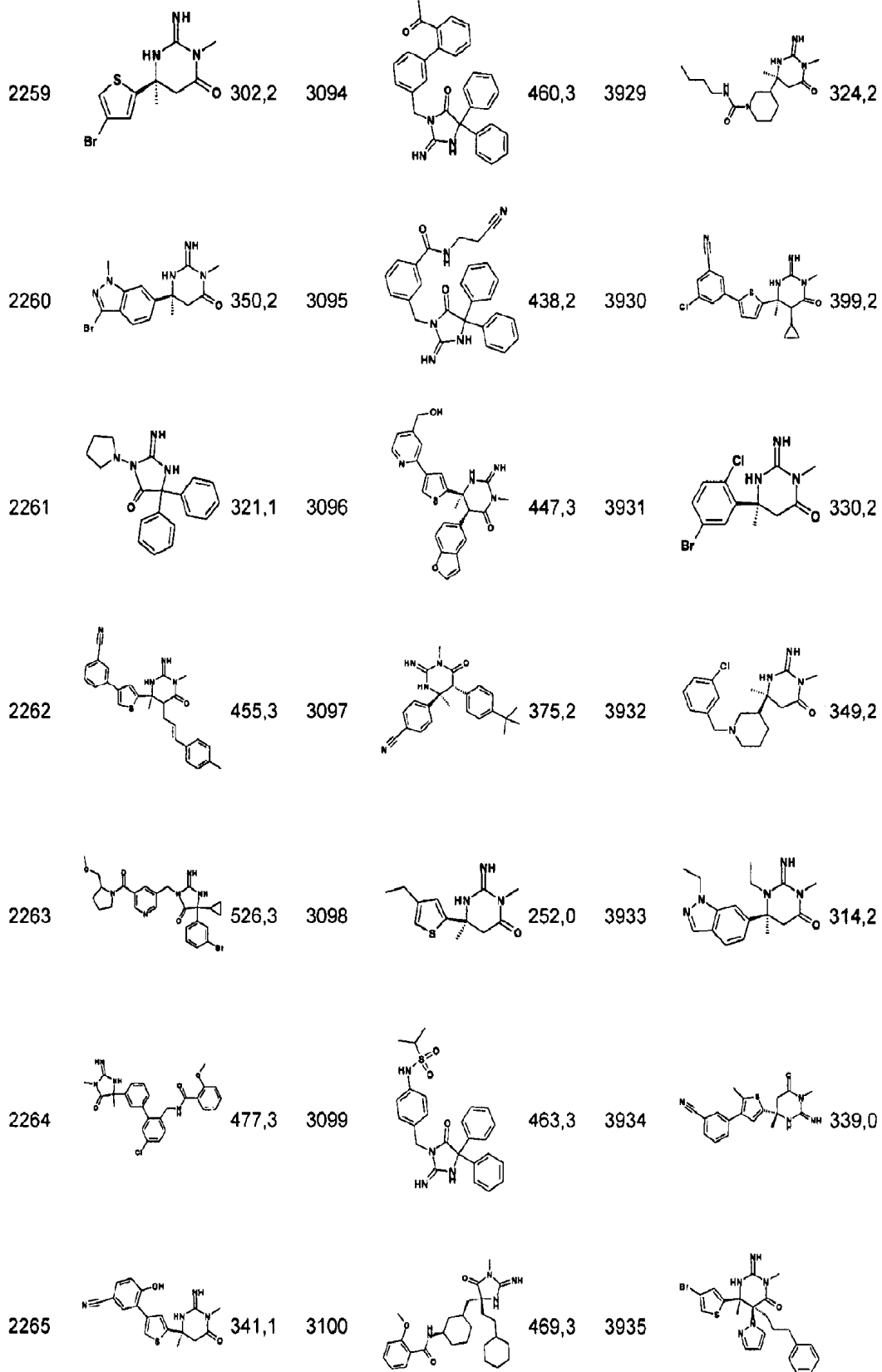


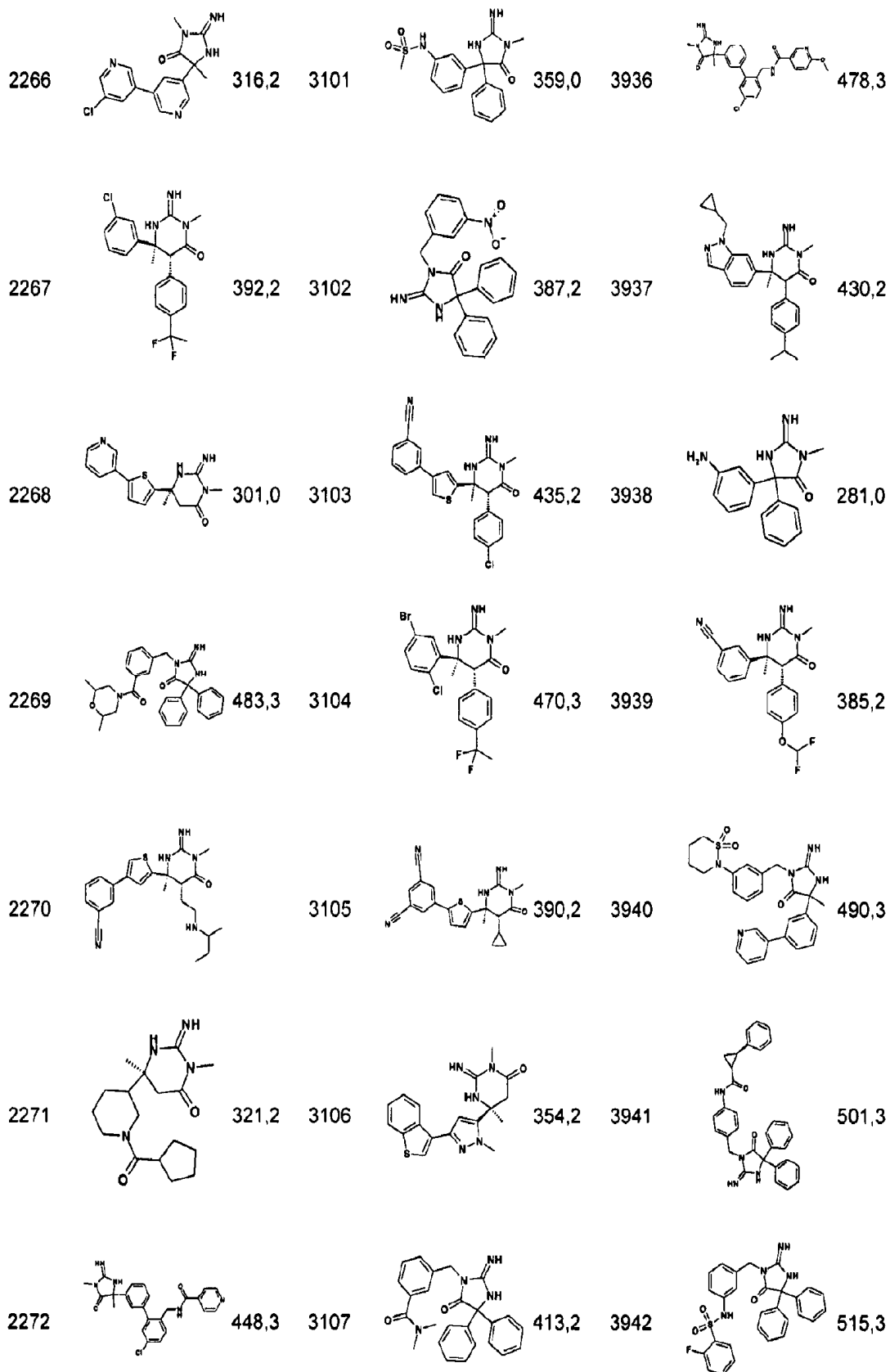


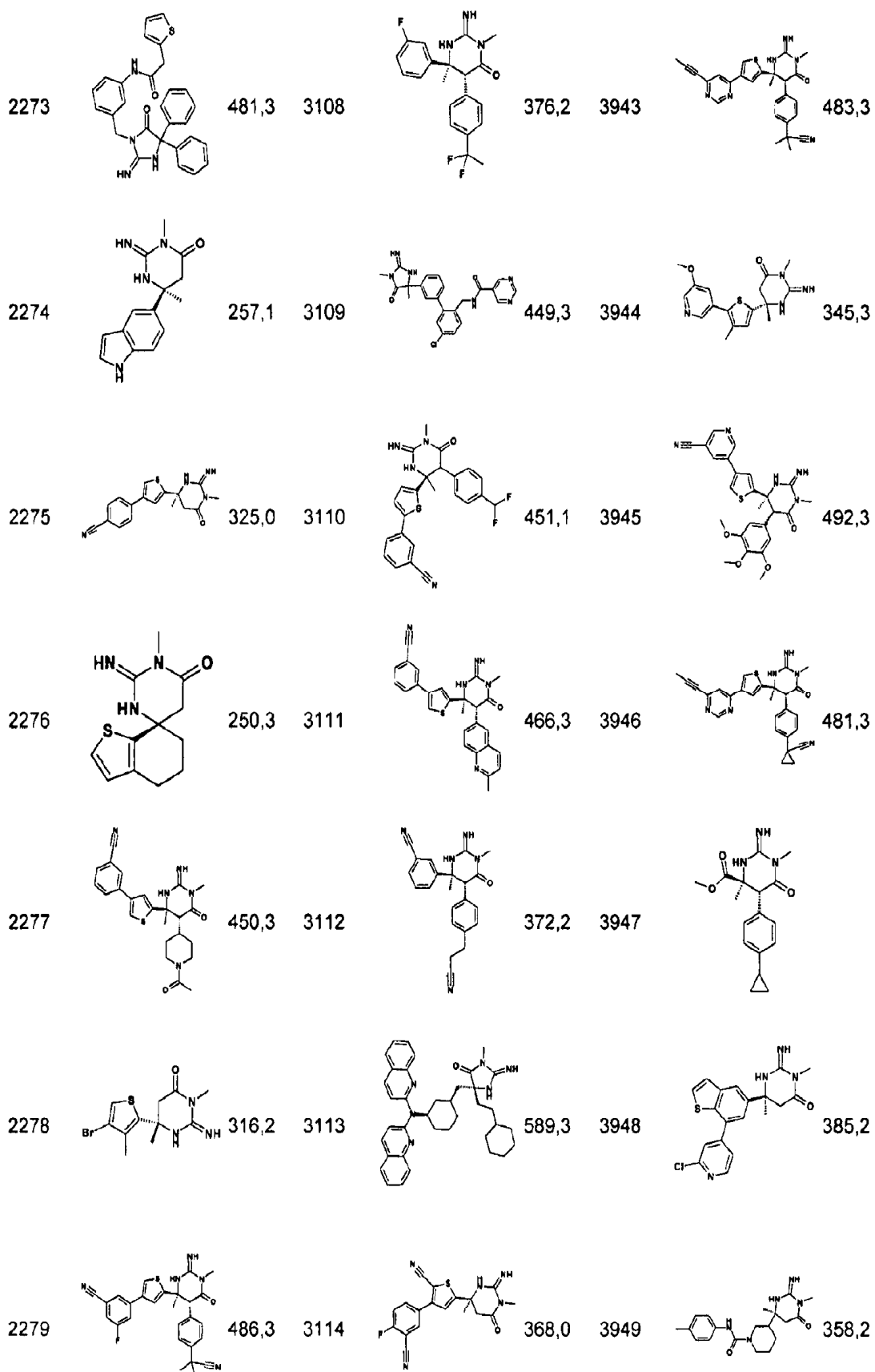


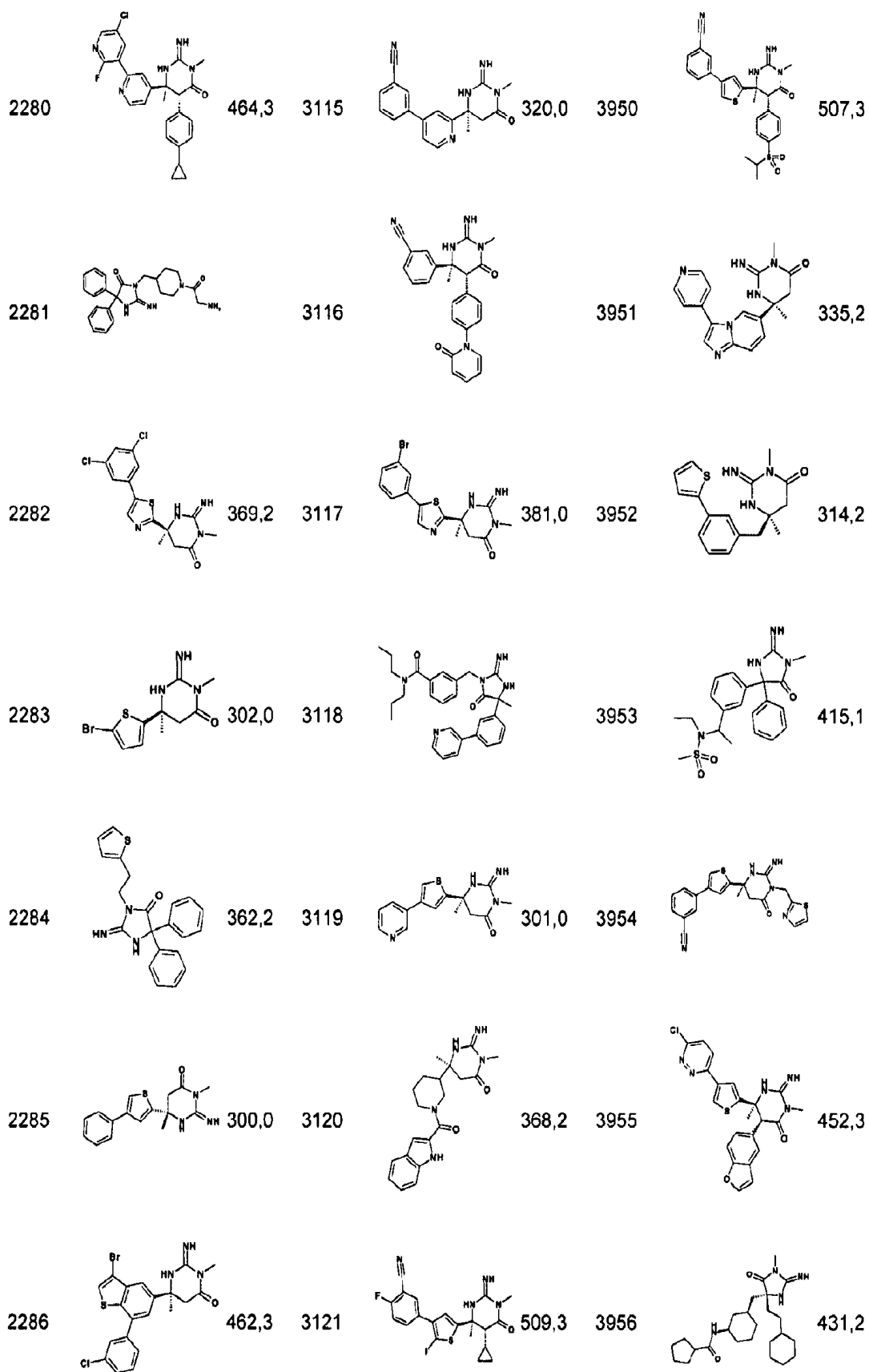


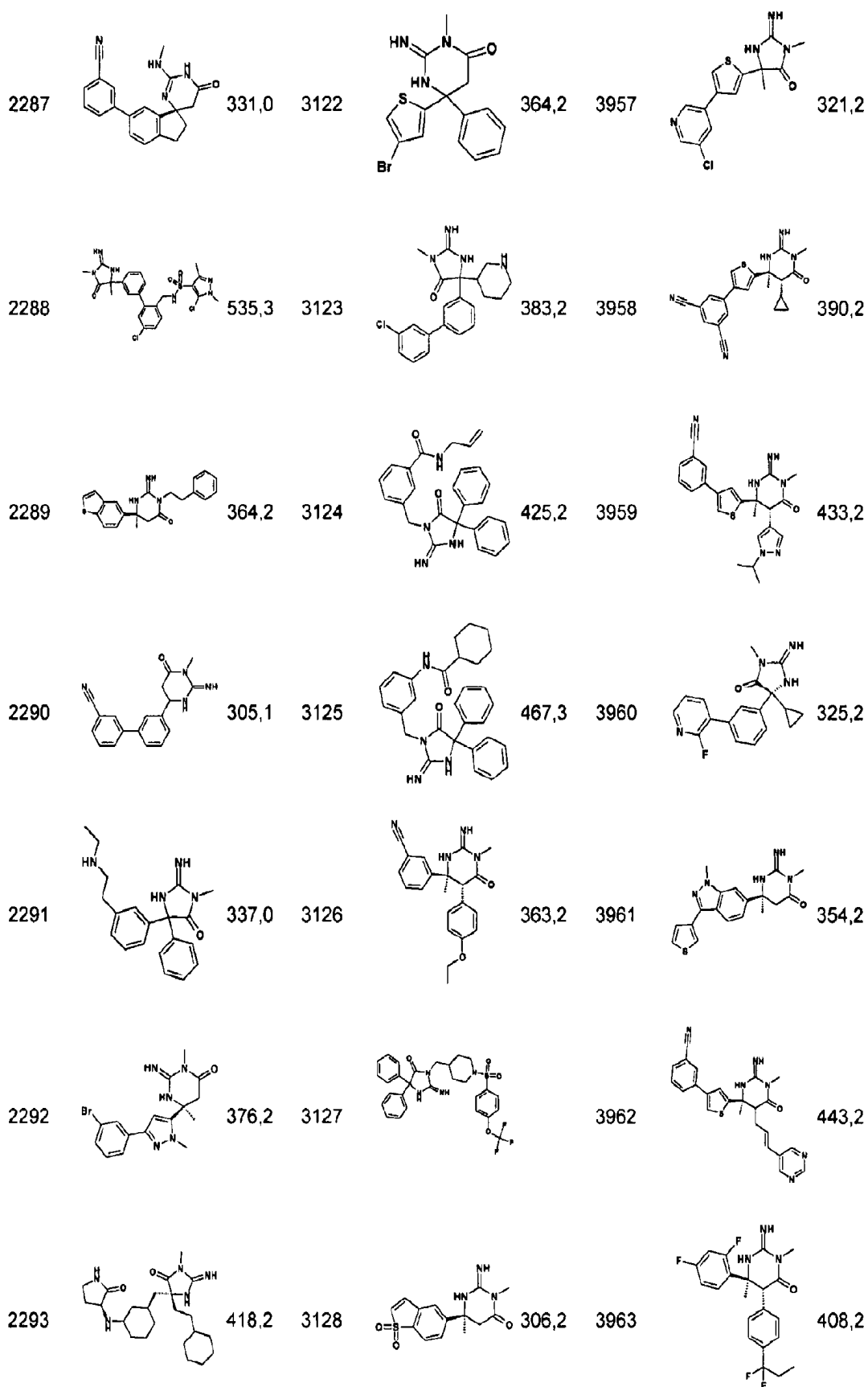


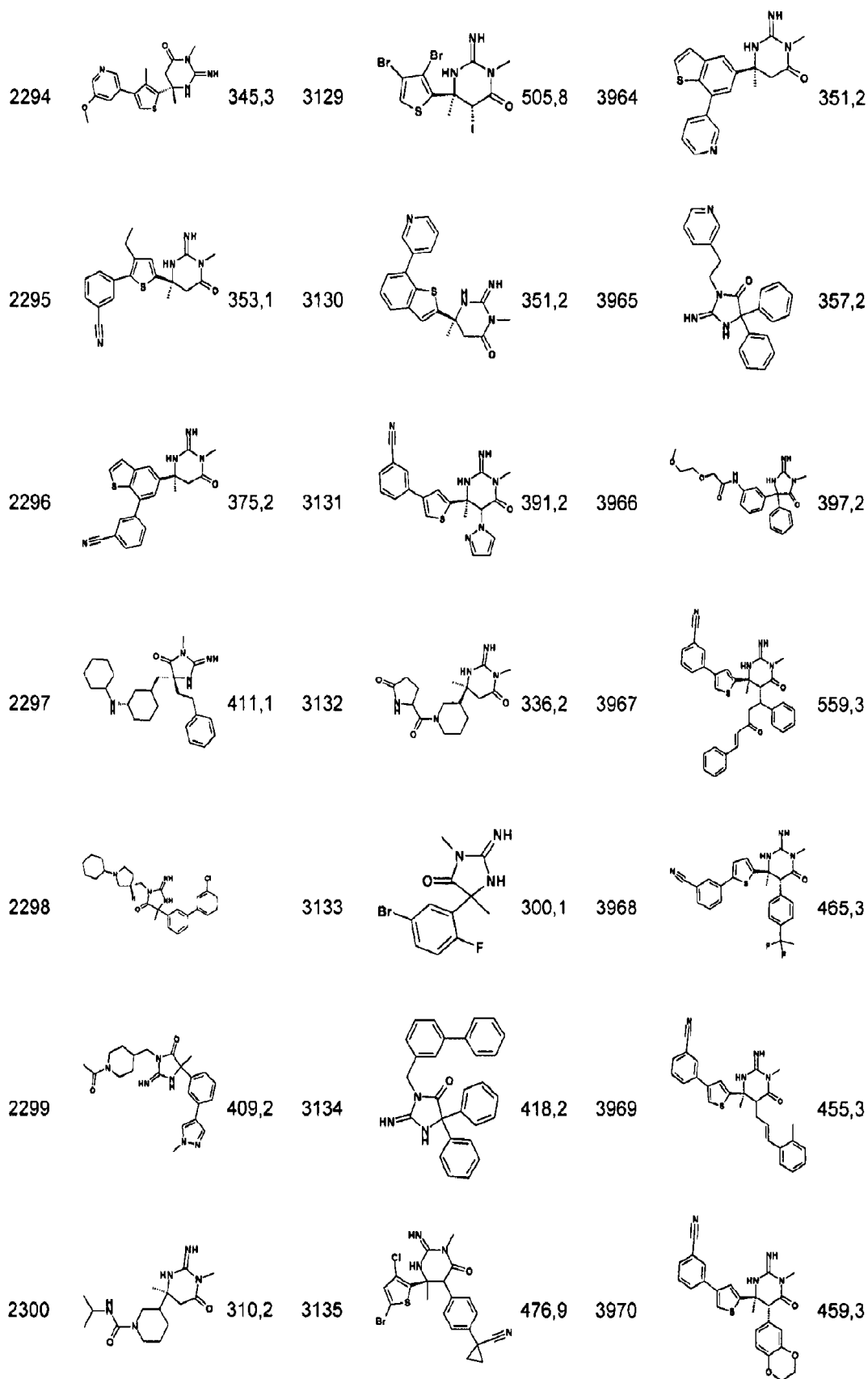


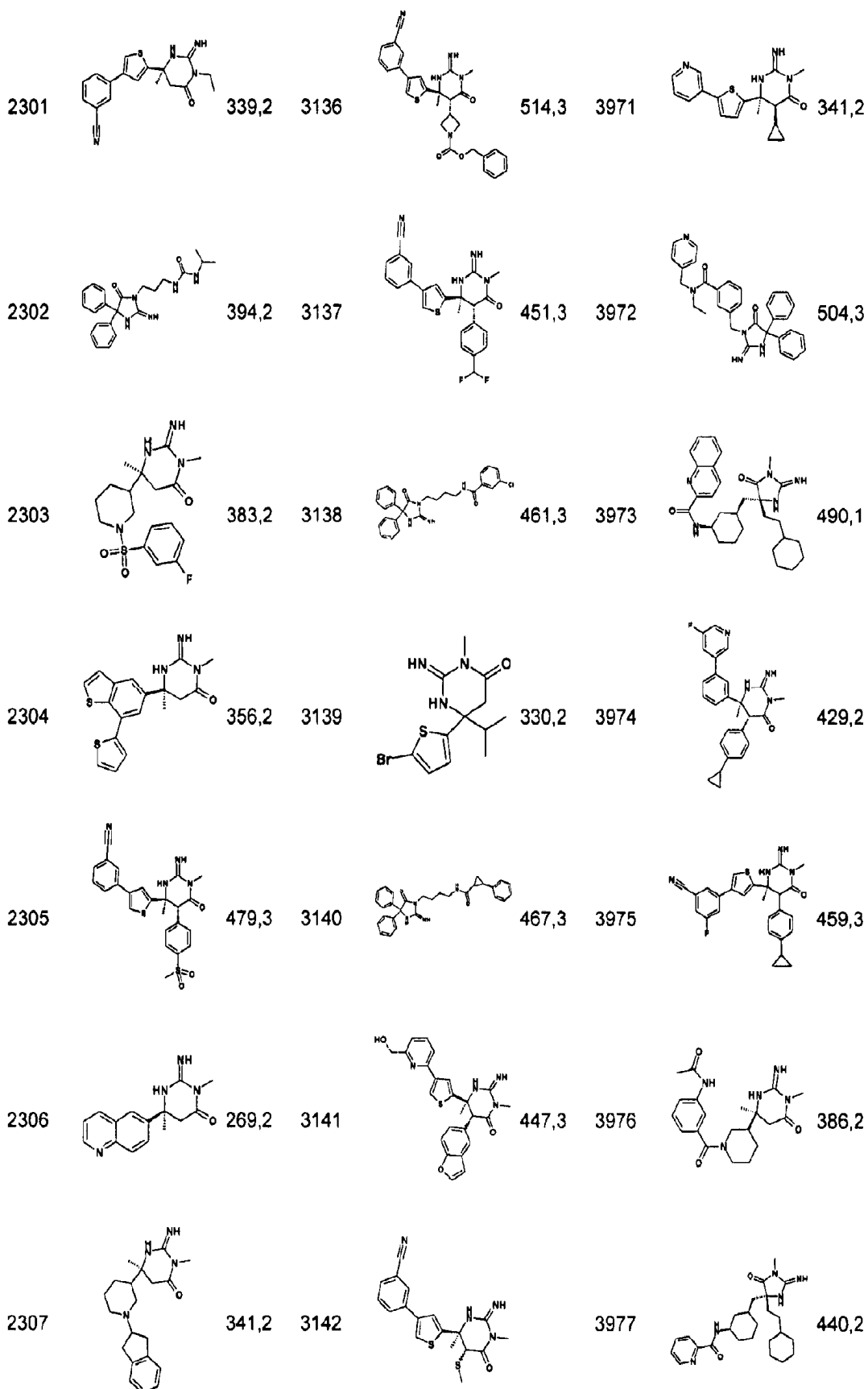


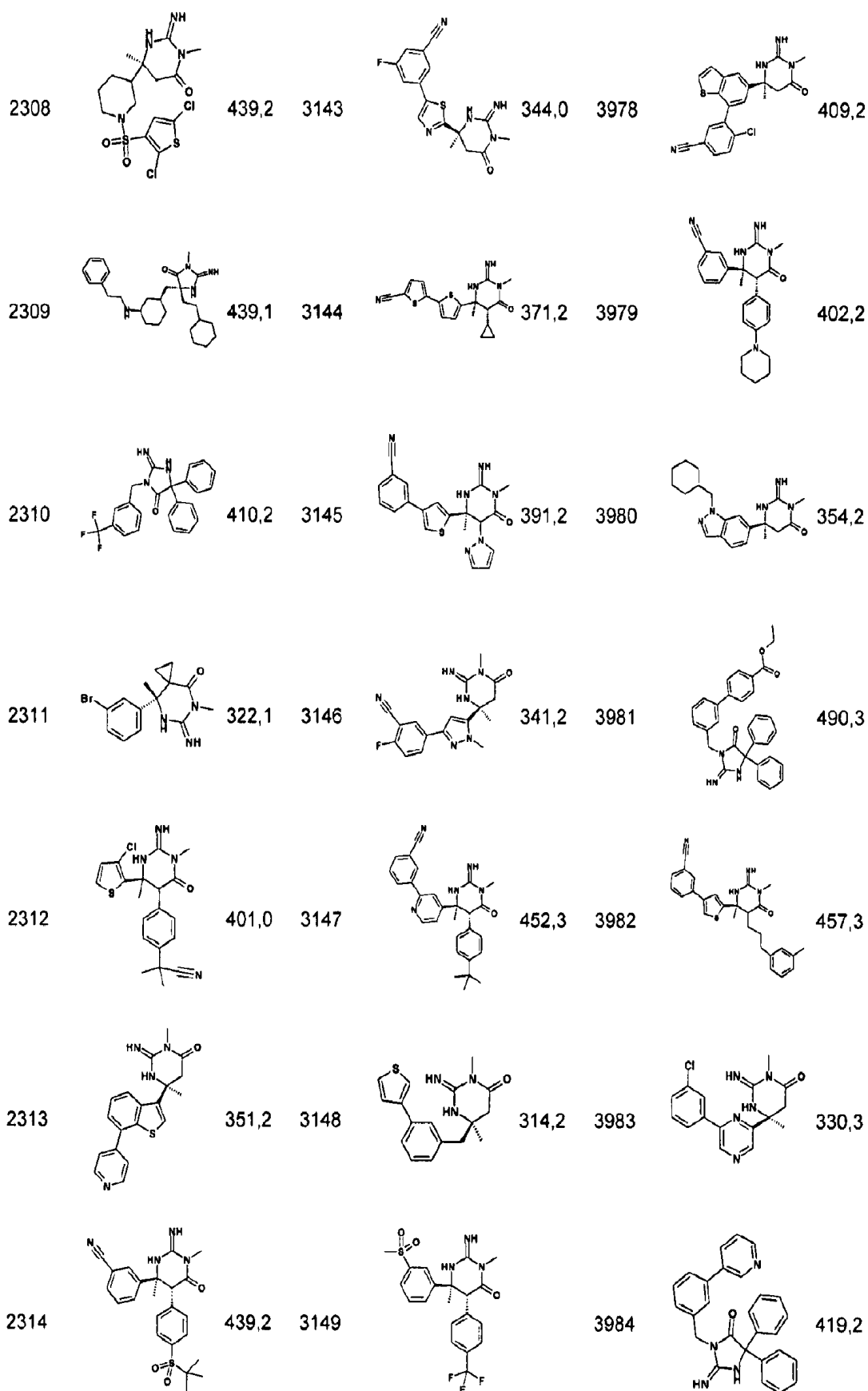


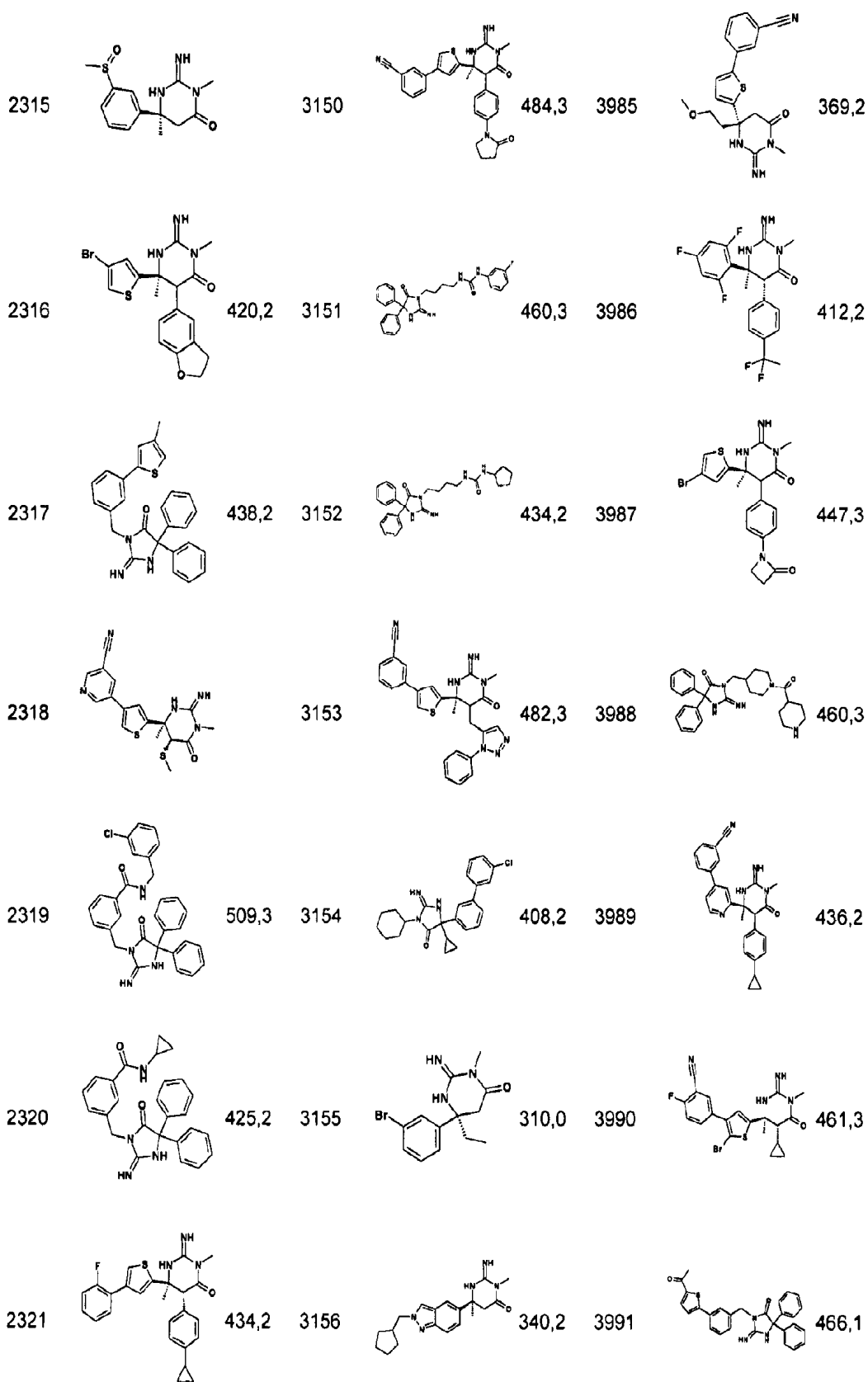


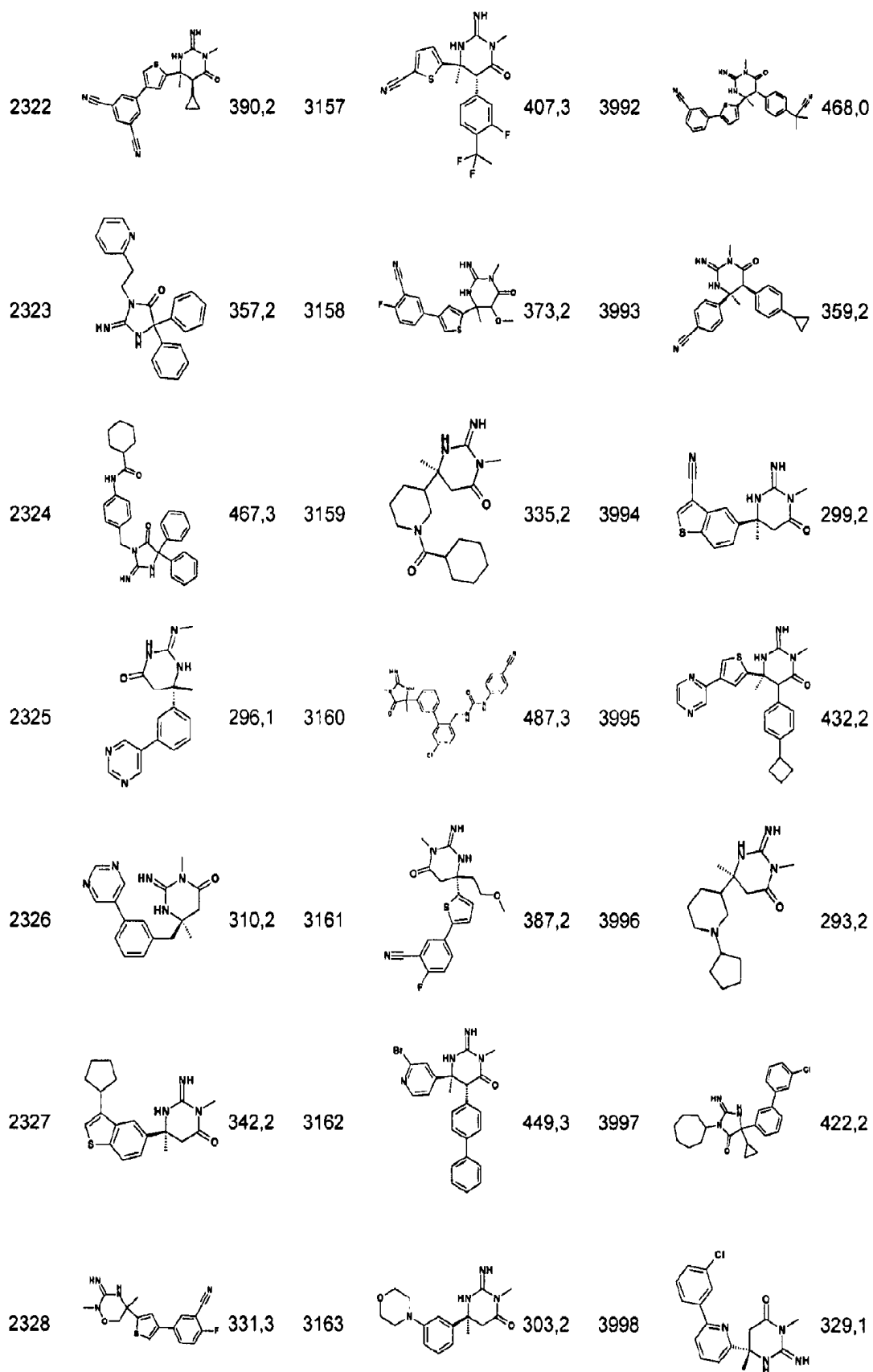


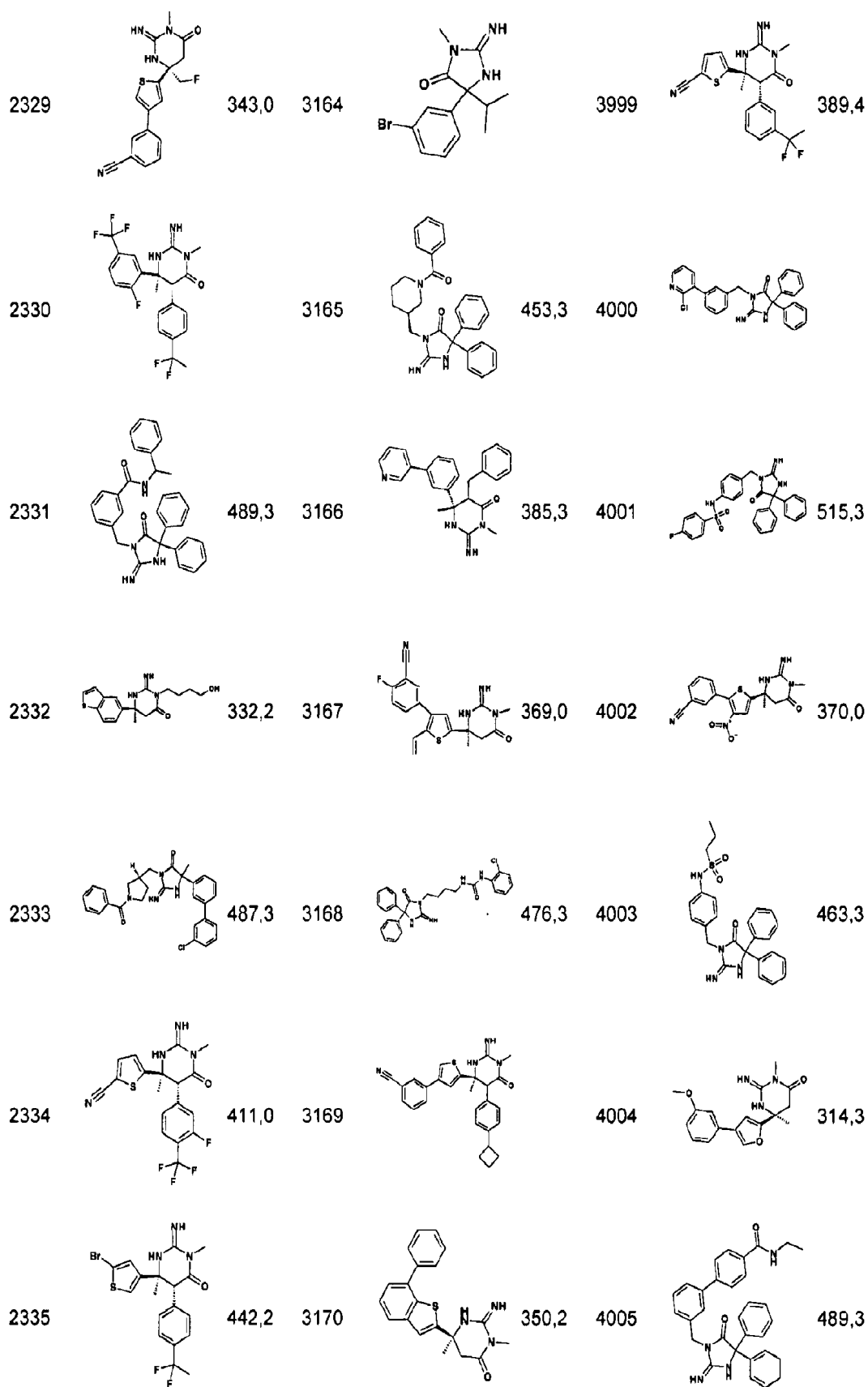


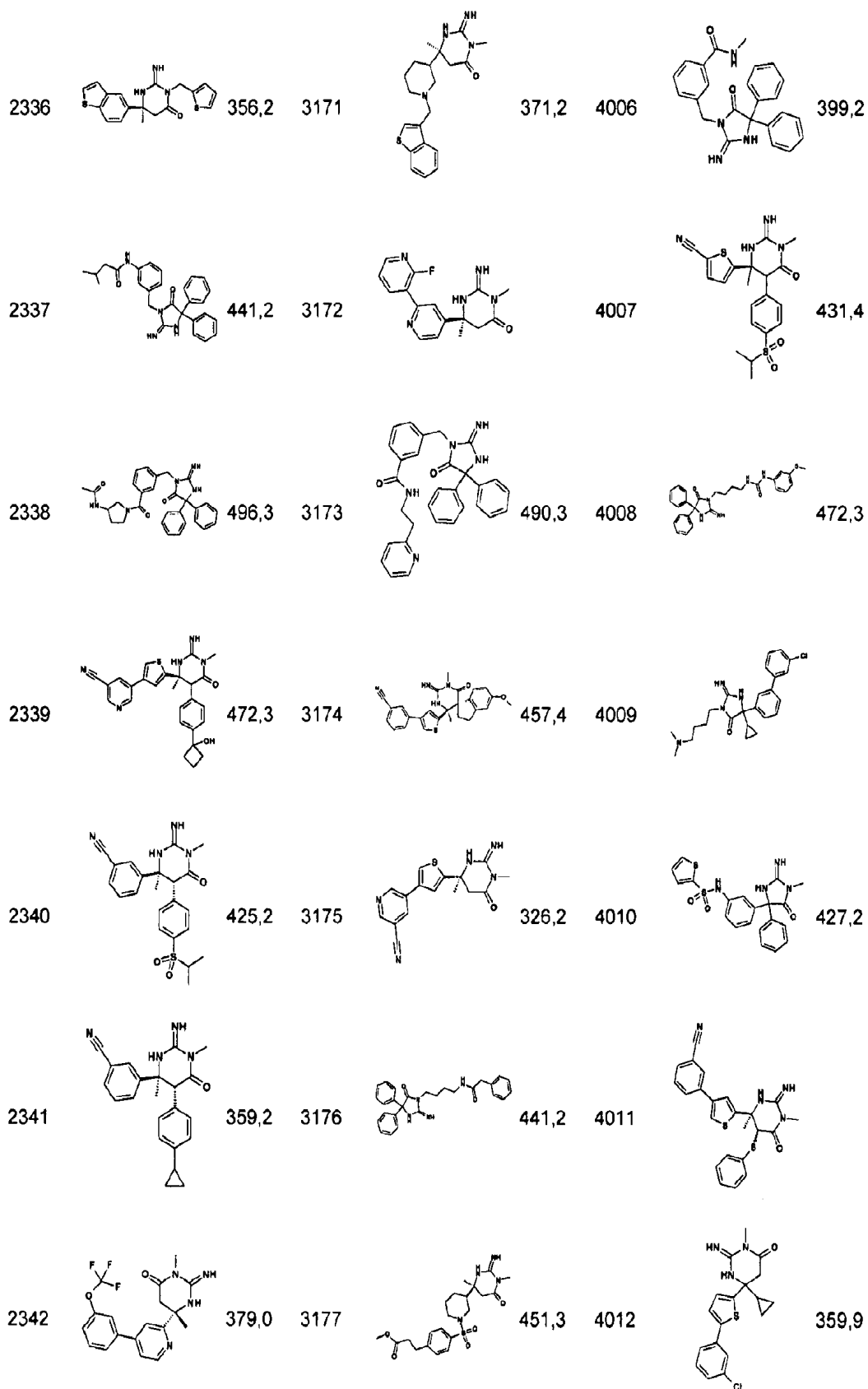


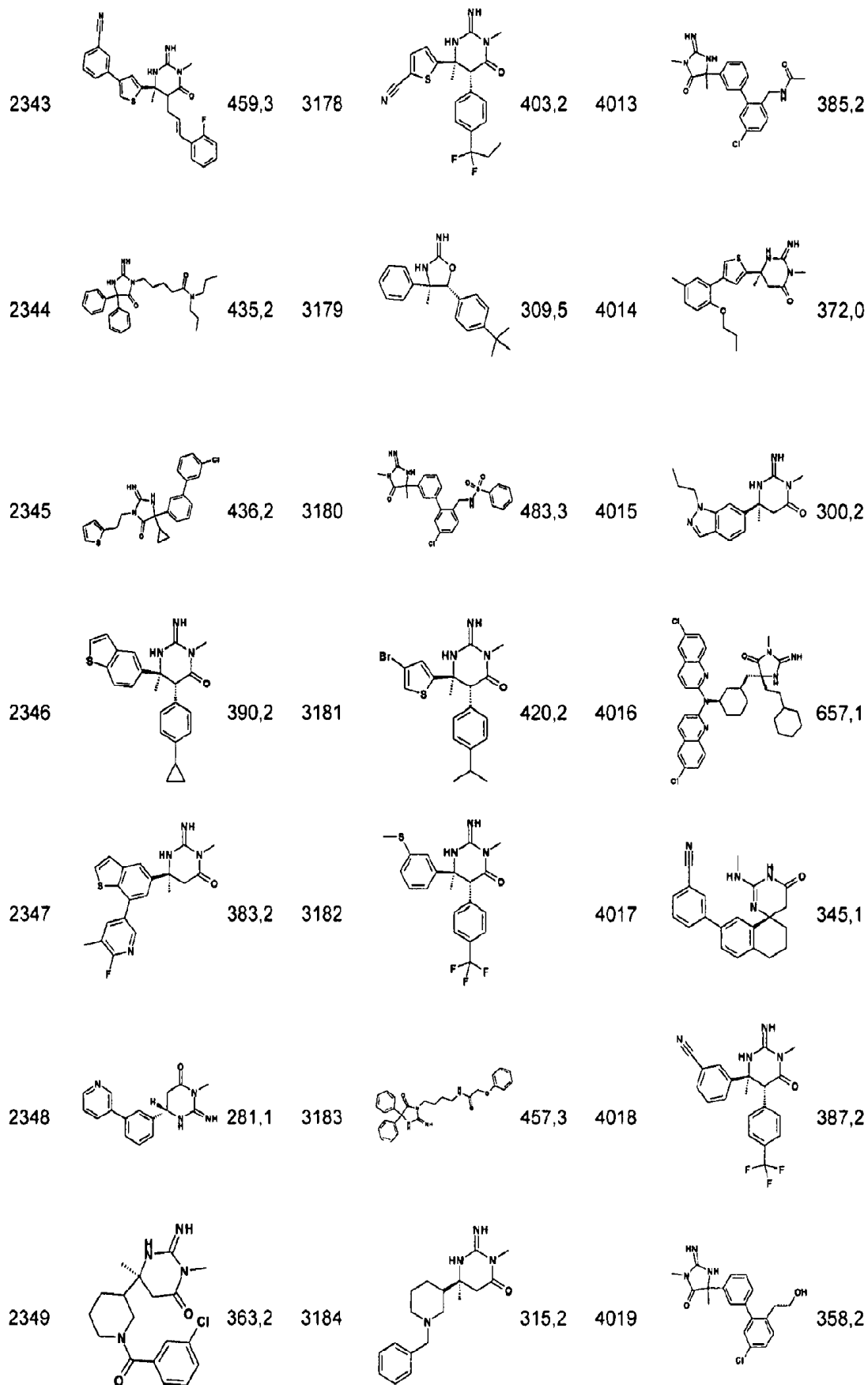


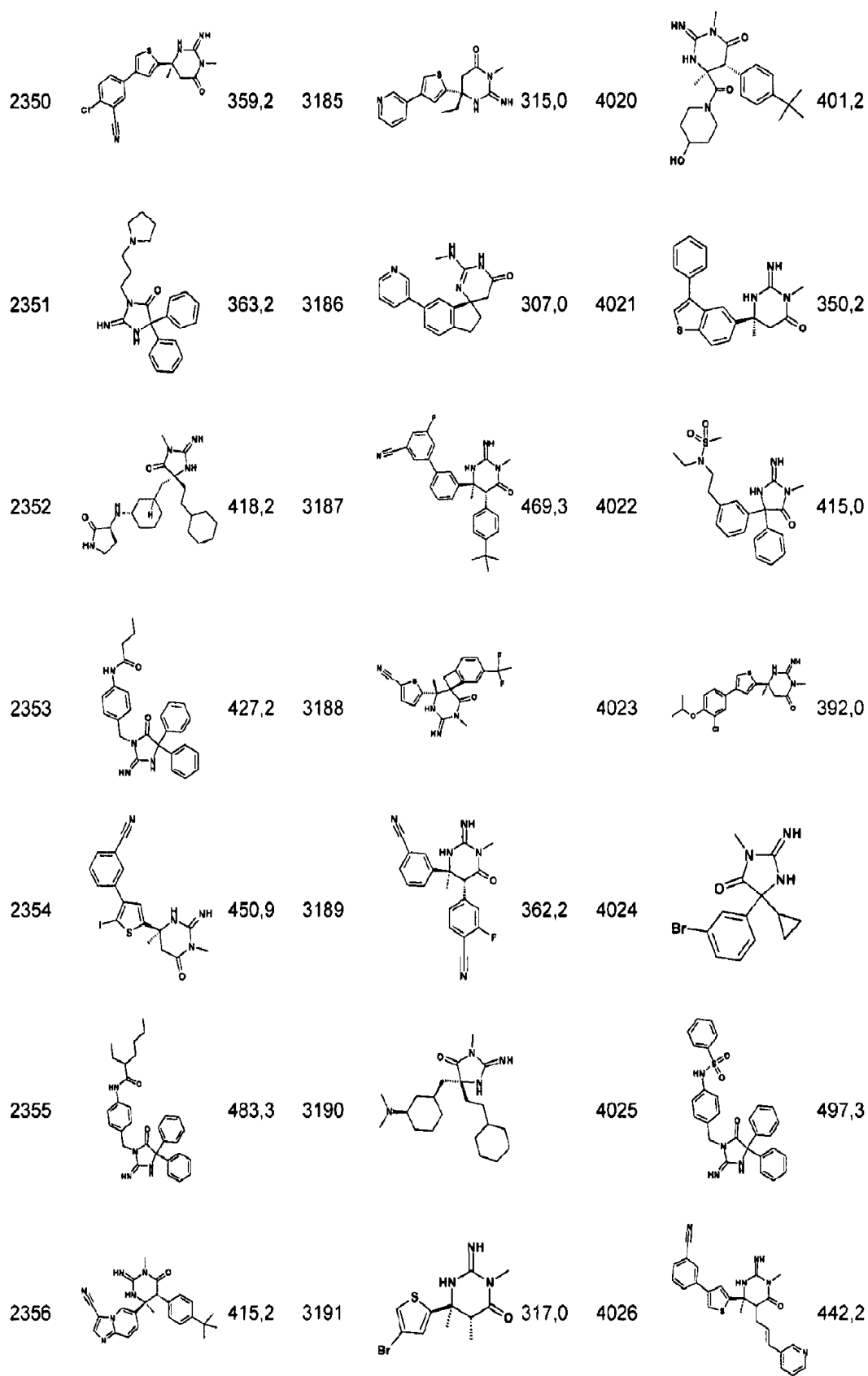


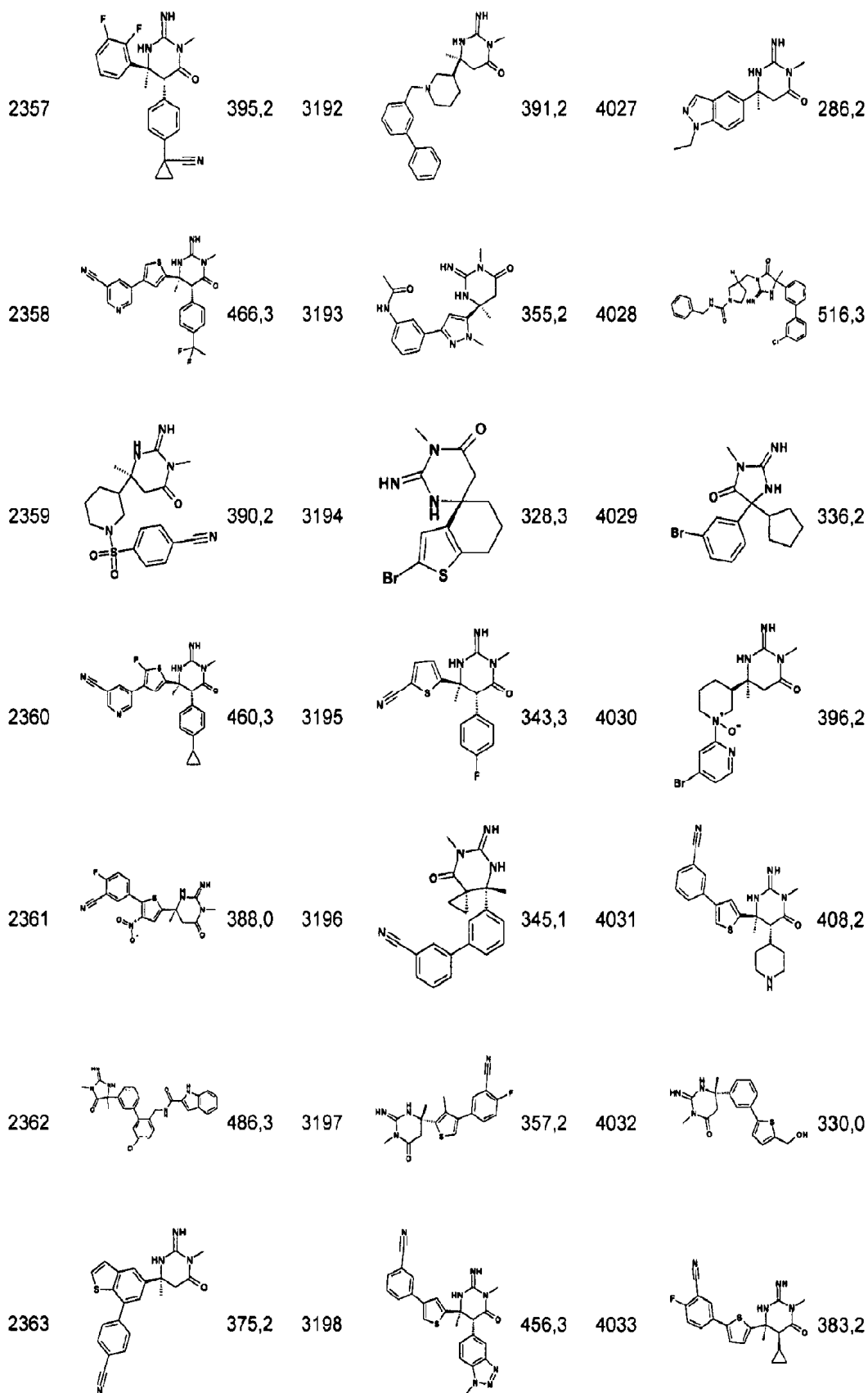


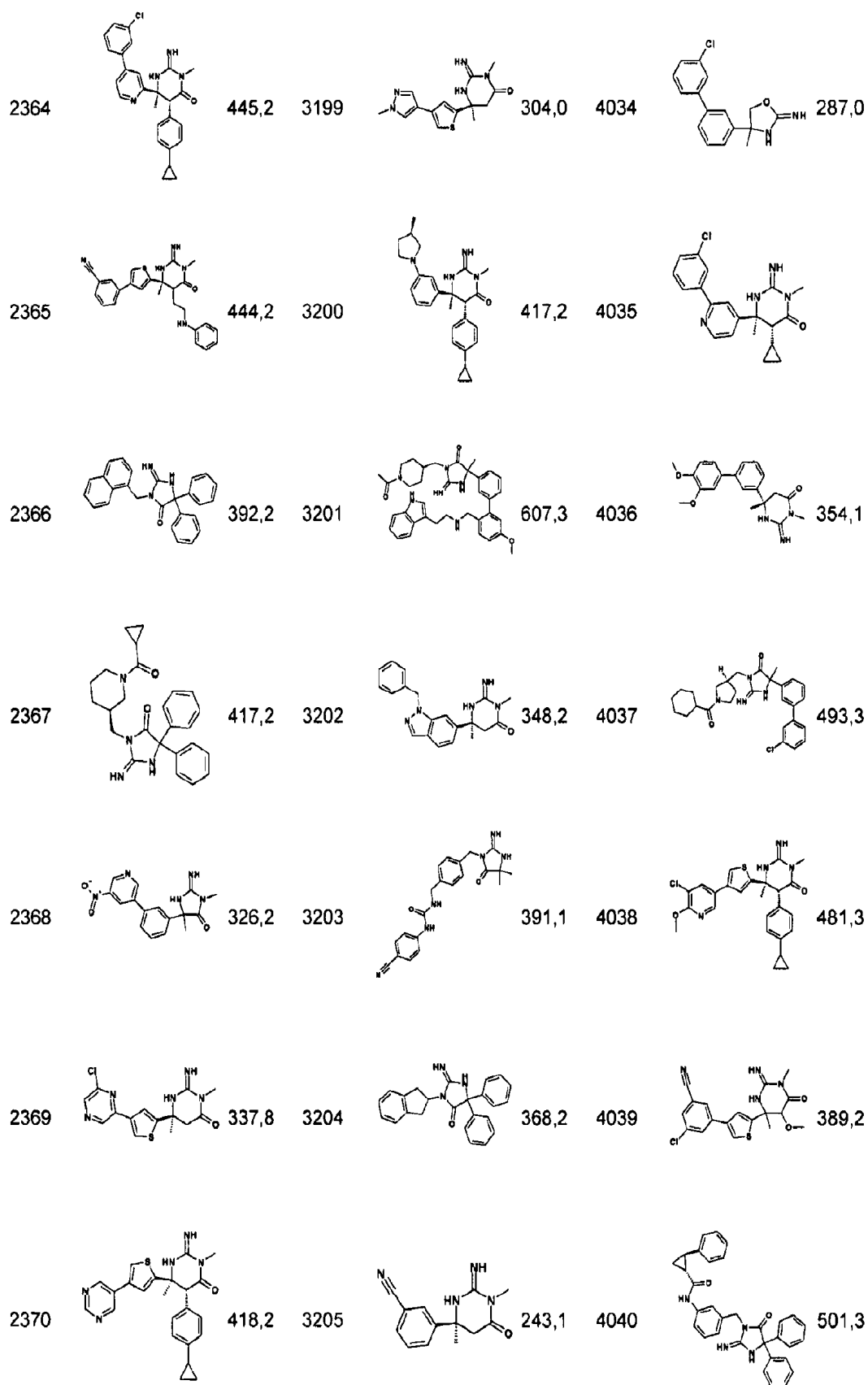


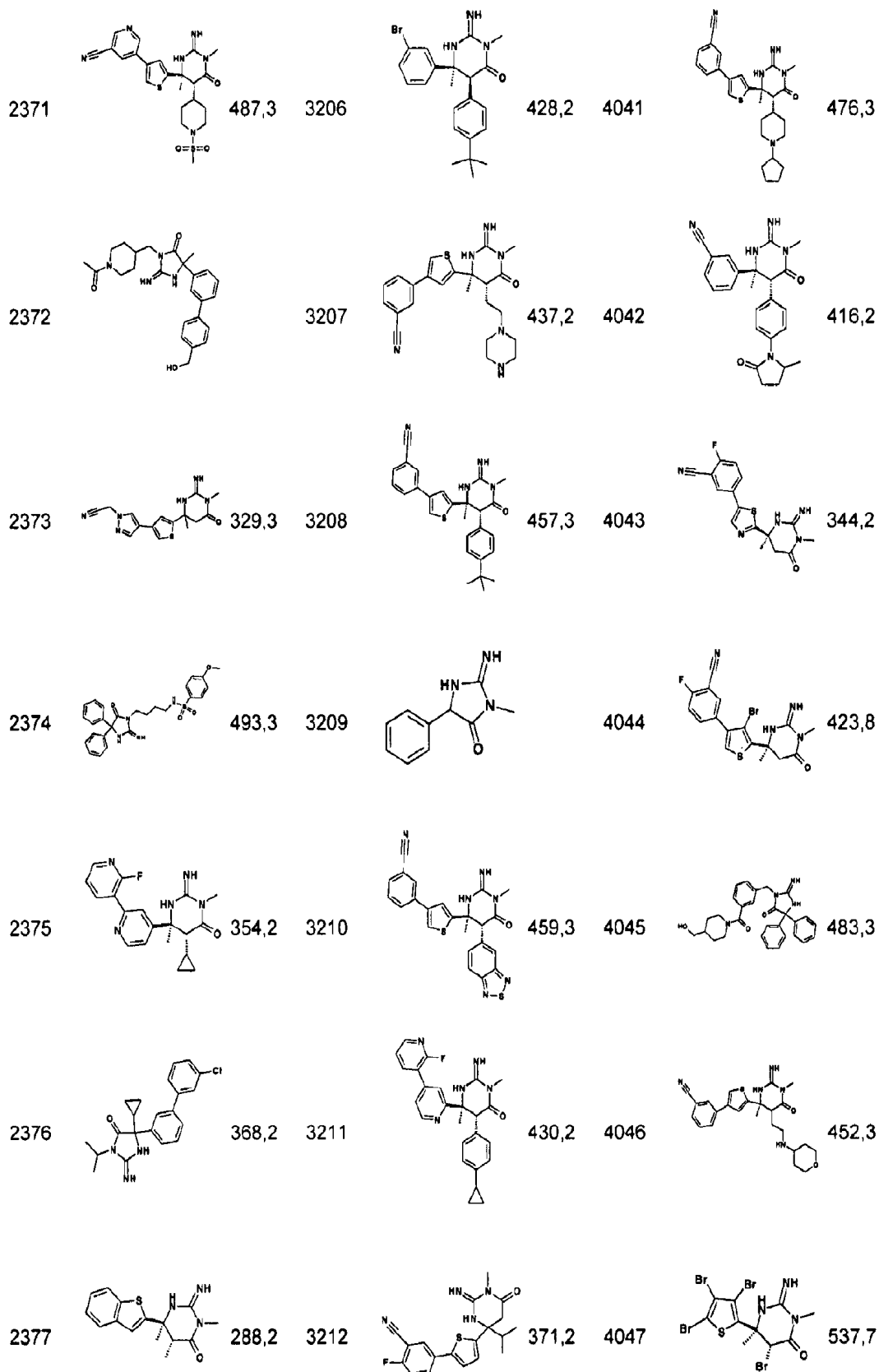


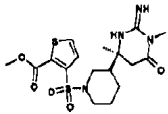
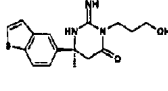
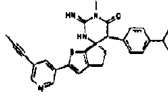
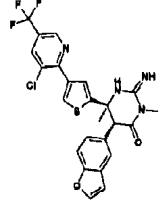
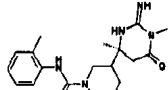
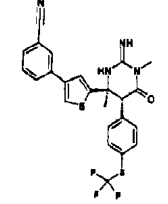
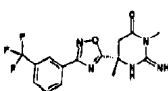
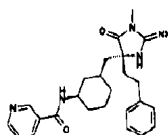
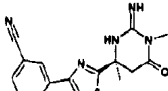
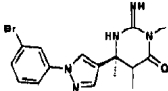
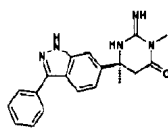
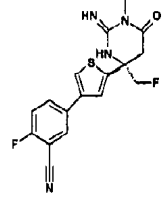
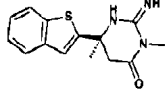
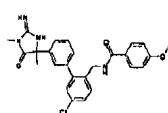
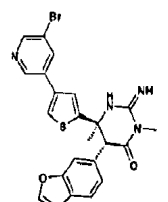
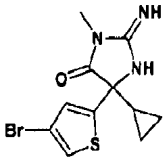
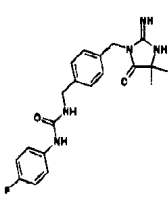
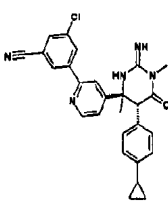
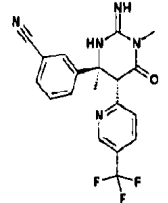
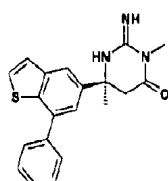
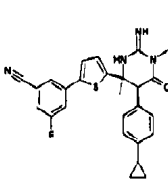


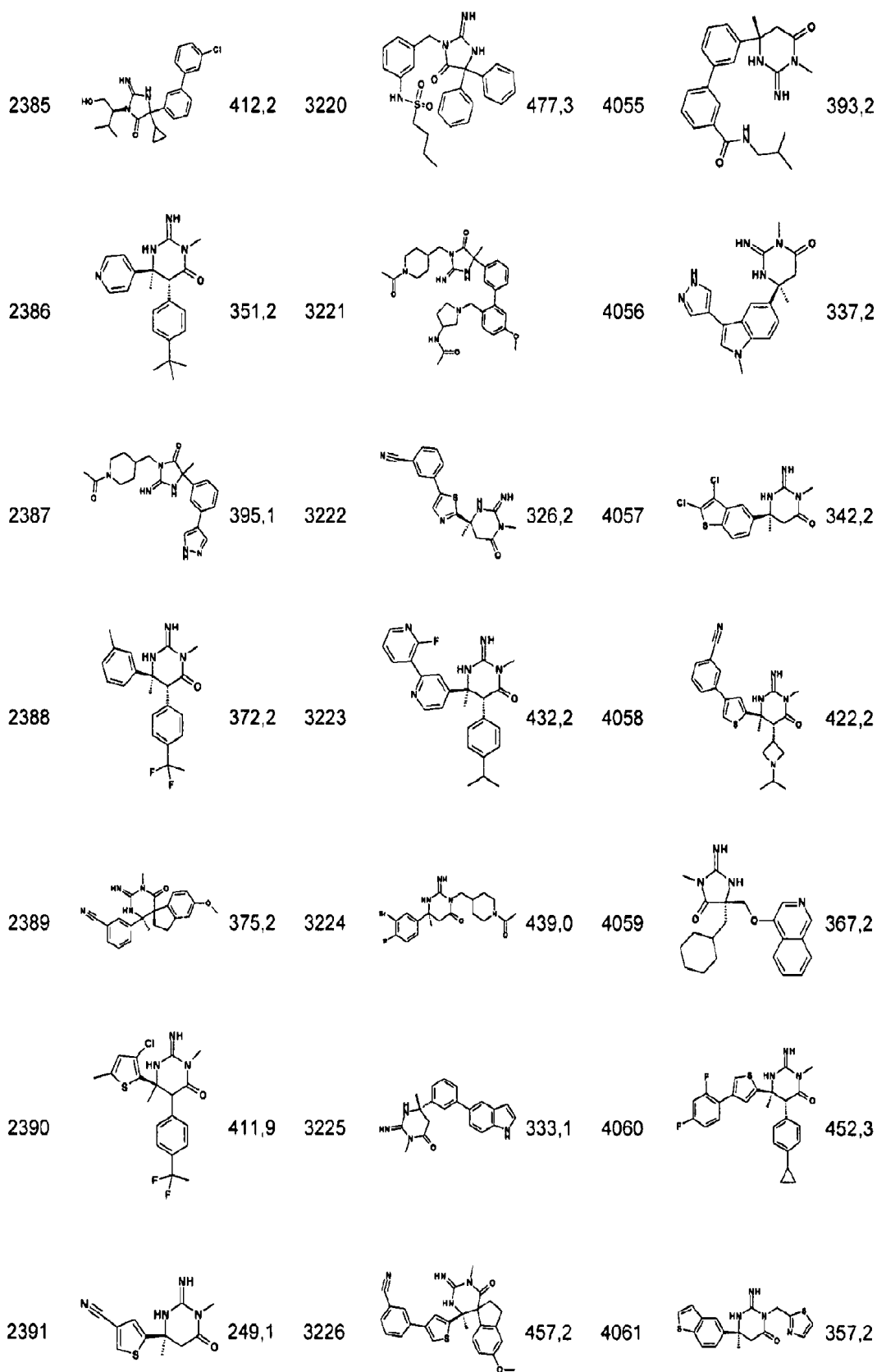


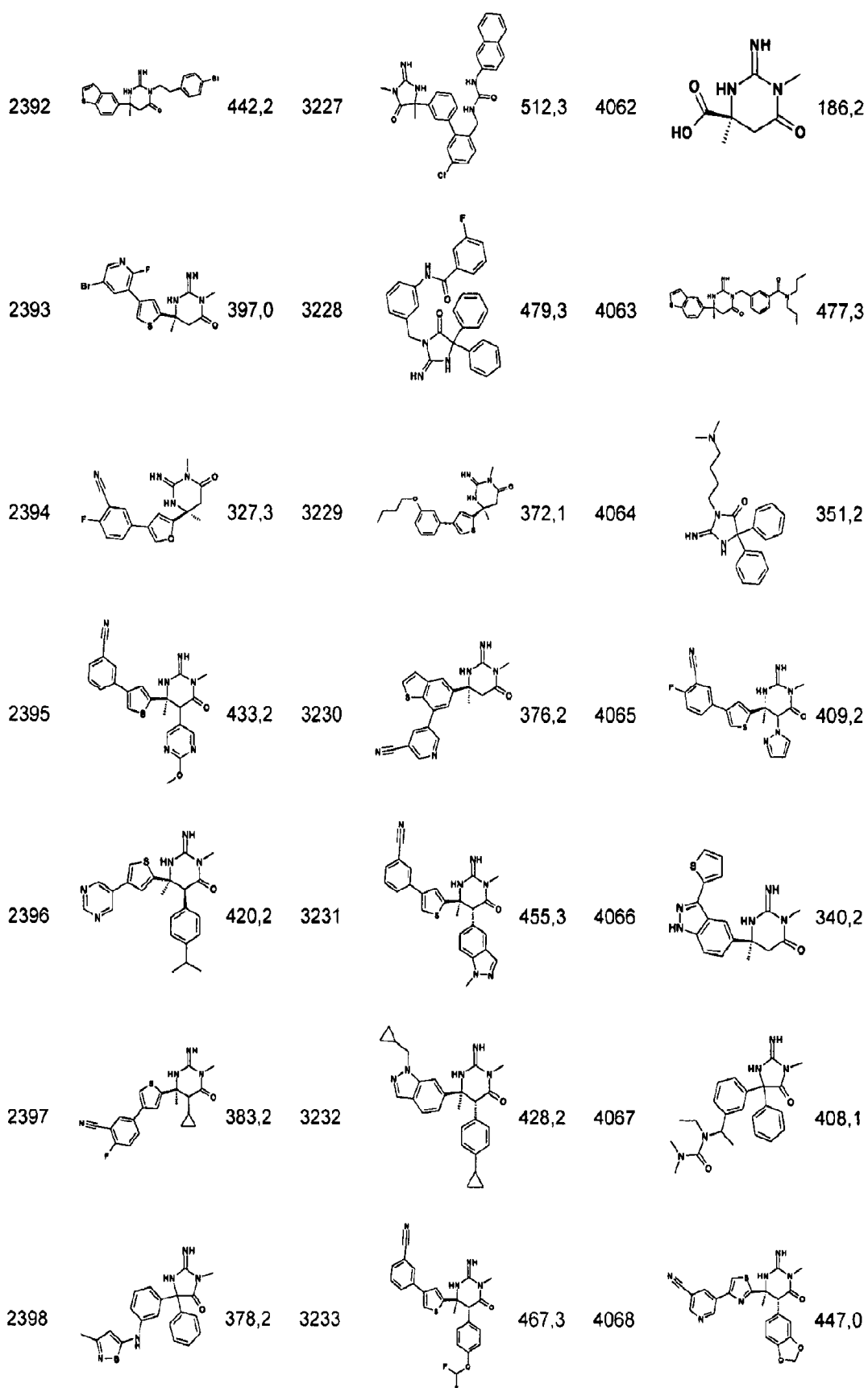


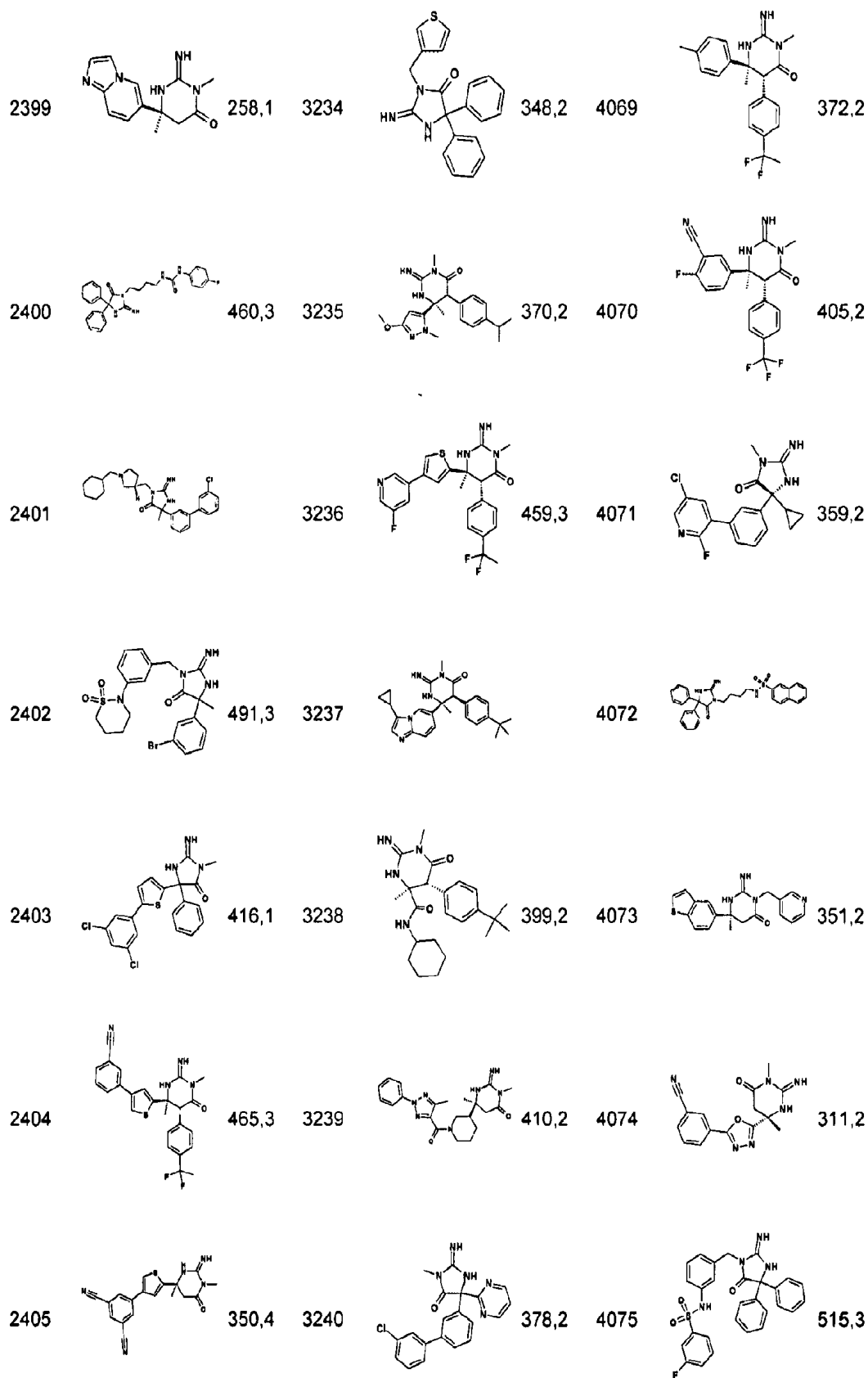


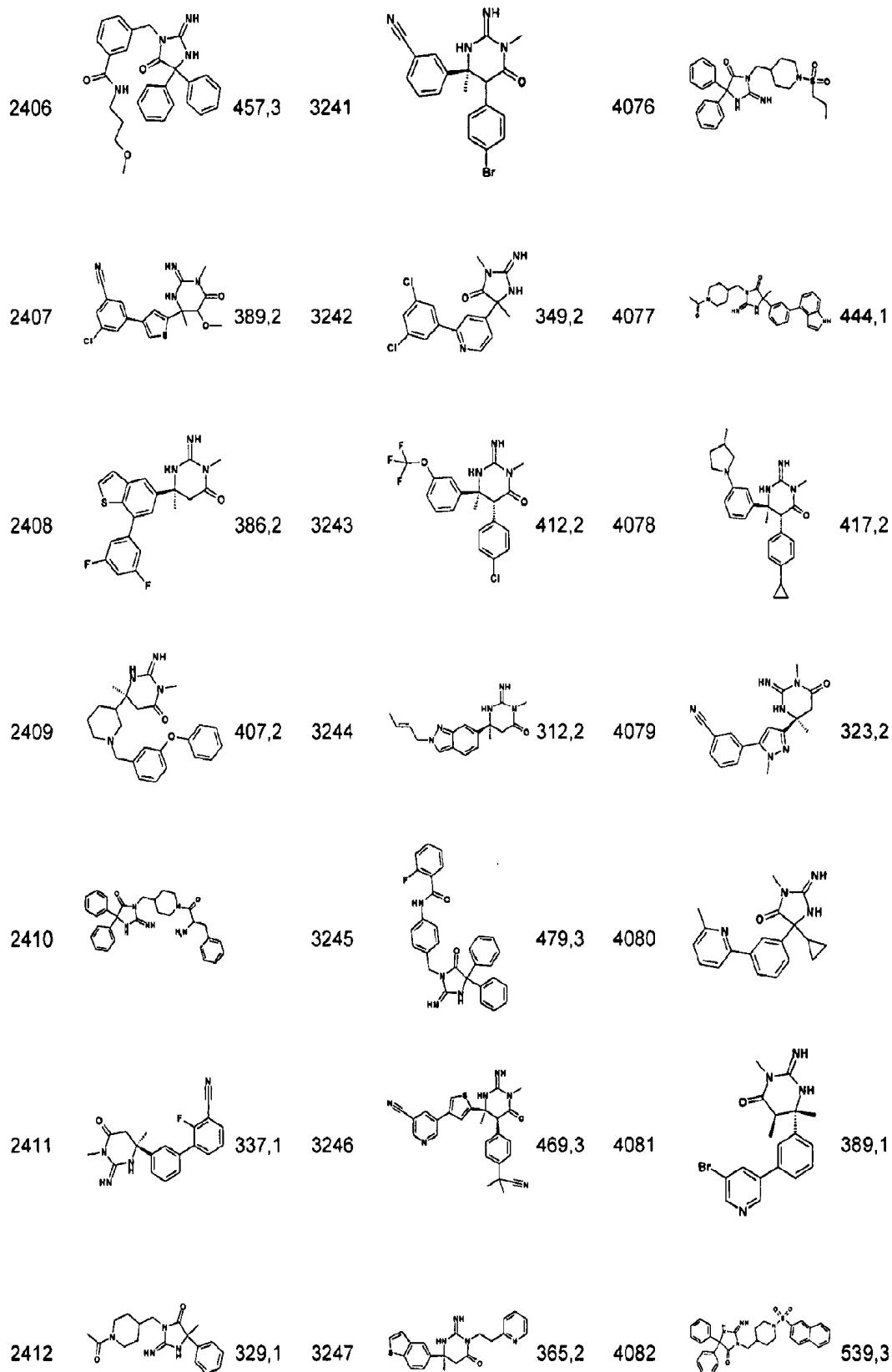


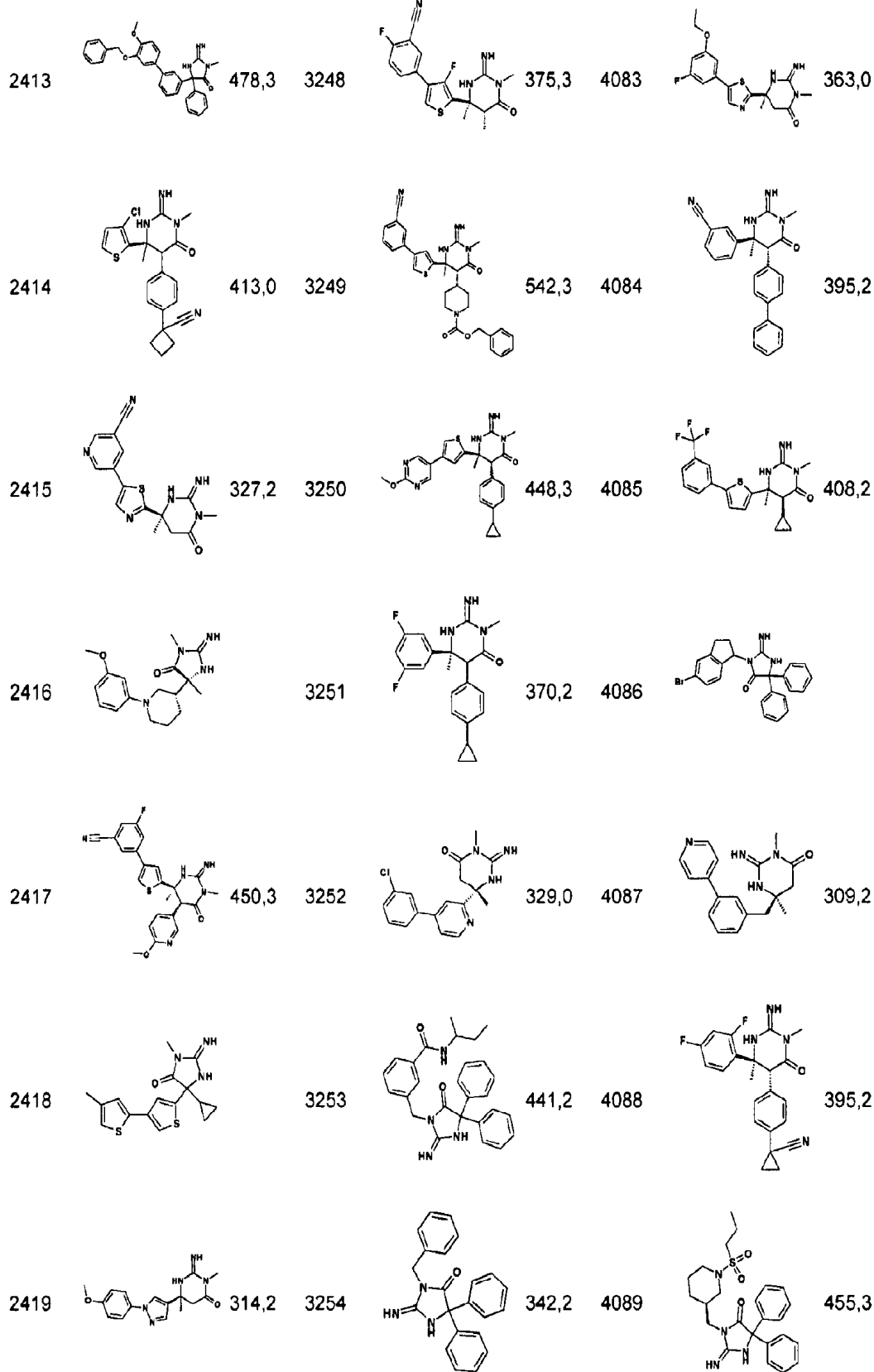
2378		429,2	3213		318,2	4048		469,0
2379		519,3	3214		358,2	4049		501,3
2380		354,2	3215		434,1	4050		326,0
2381		376,2	3216		334,2	4051		361,0
2382		274,2	3217		477,3	4052		495,3
2383		314,1	3218		384,1	4053		470,3
2384		388,2	3219		350,2	4054		459,0

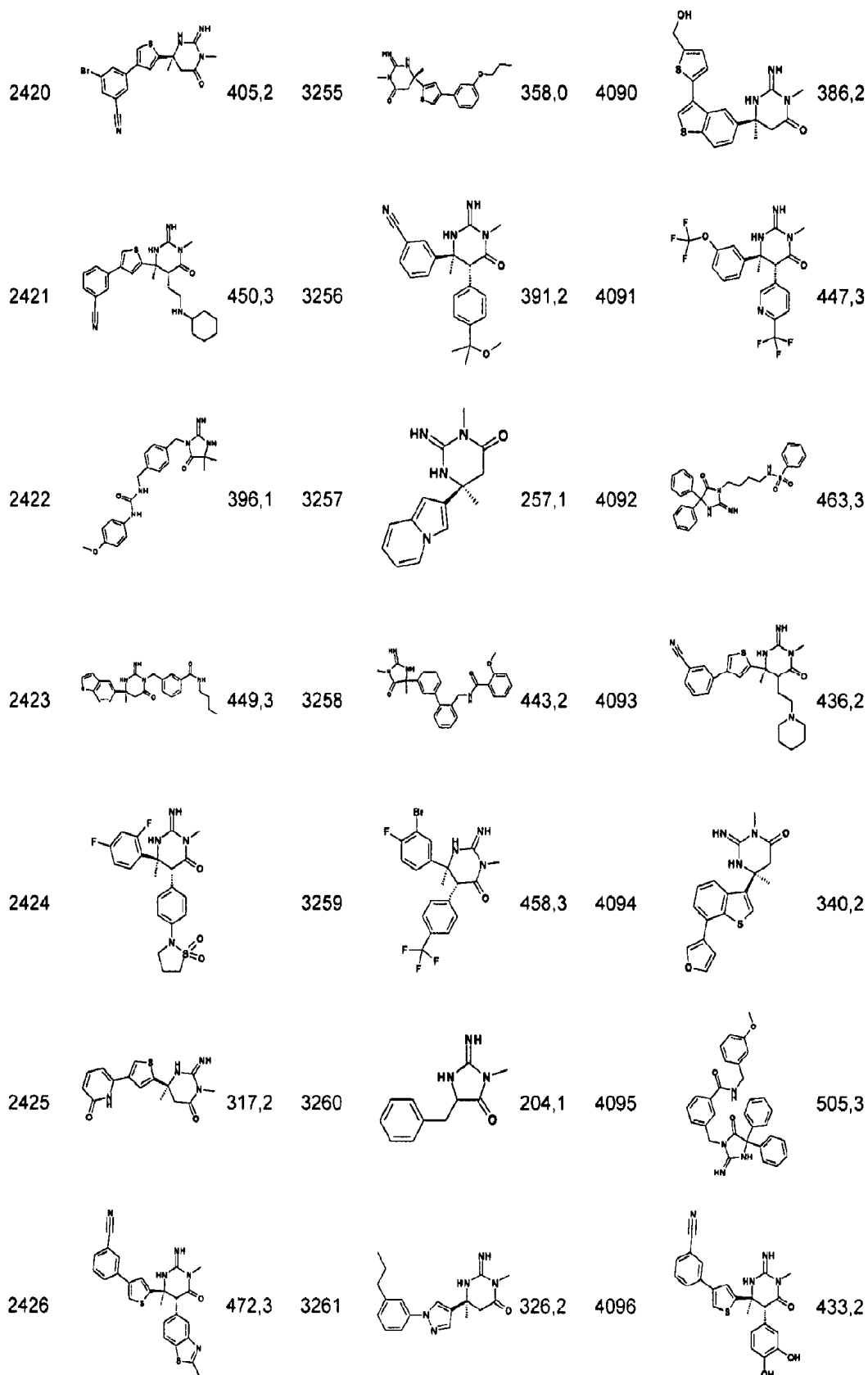


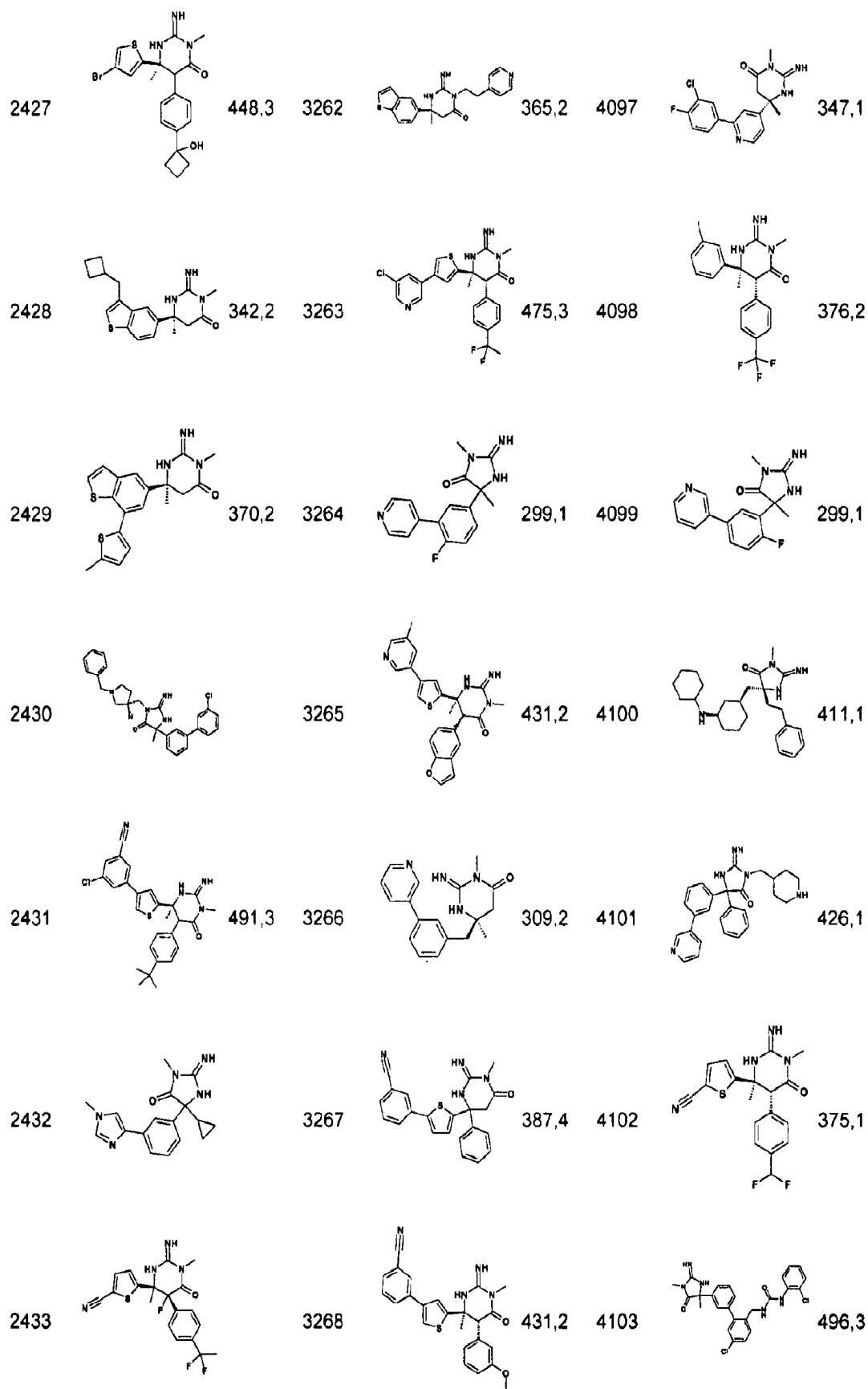


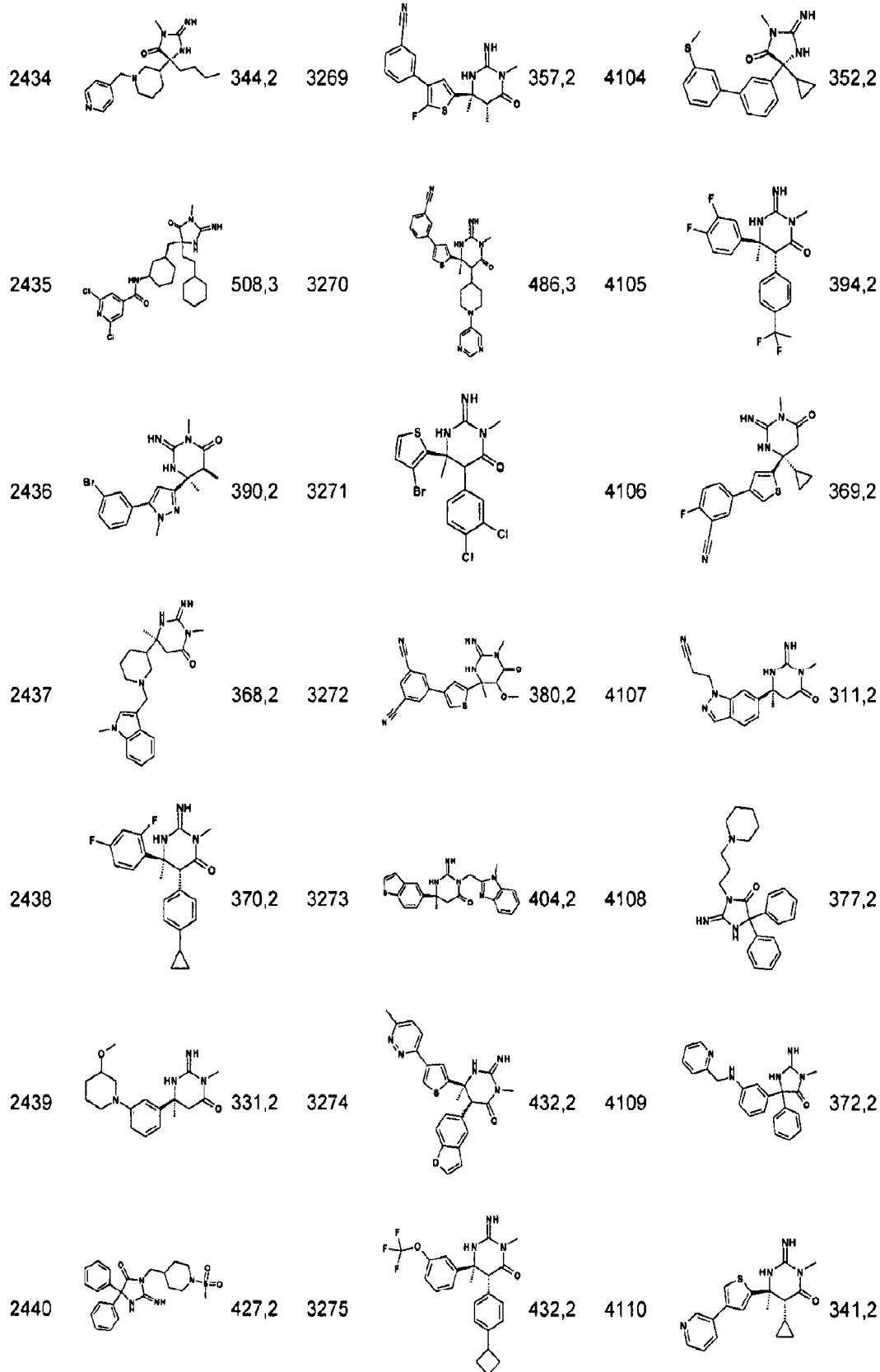


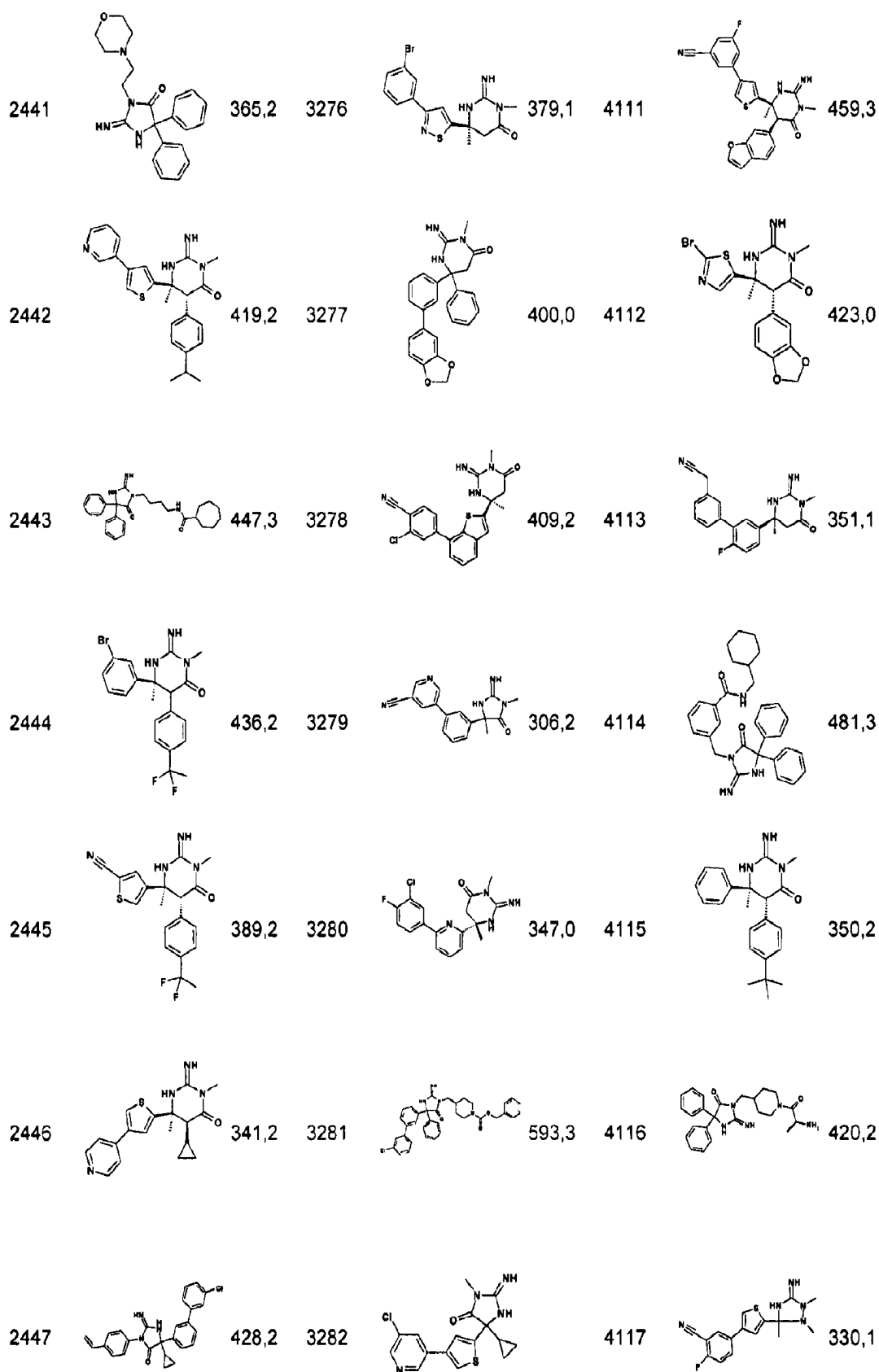


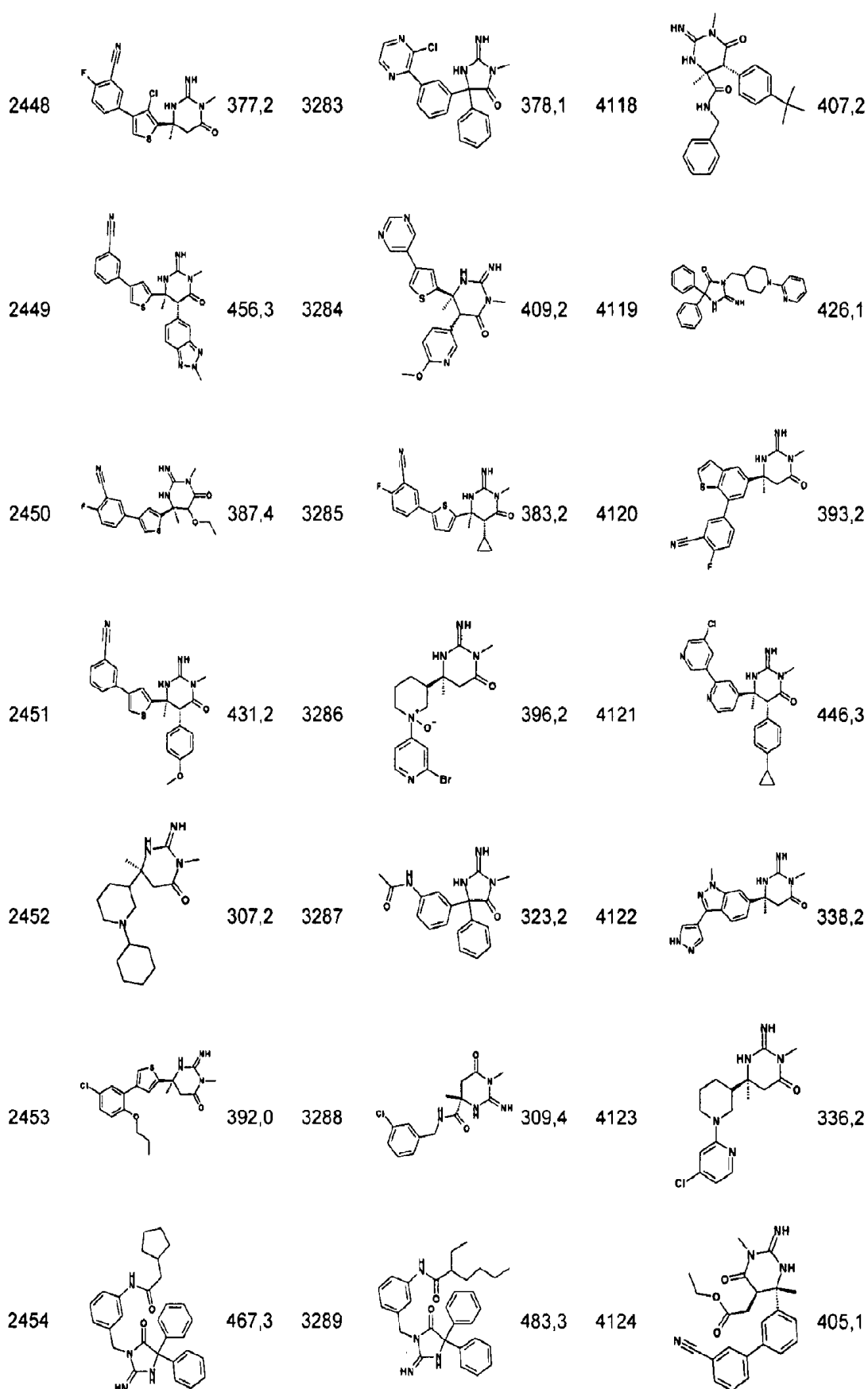




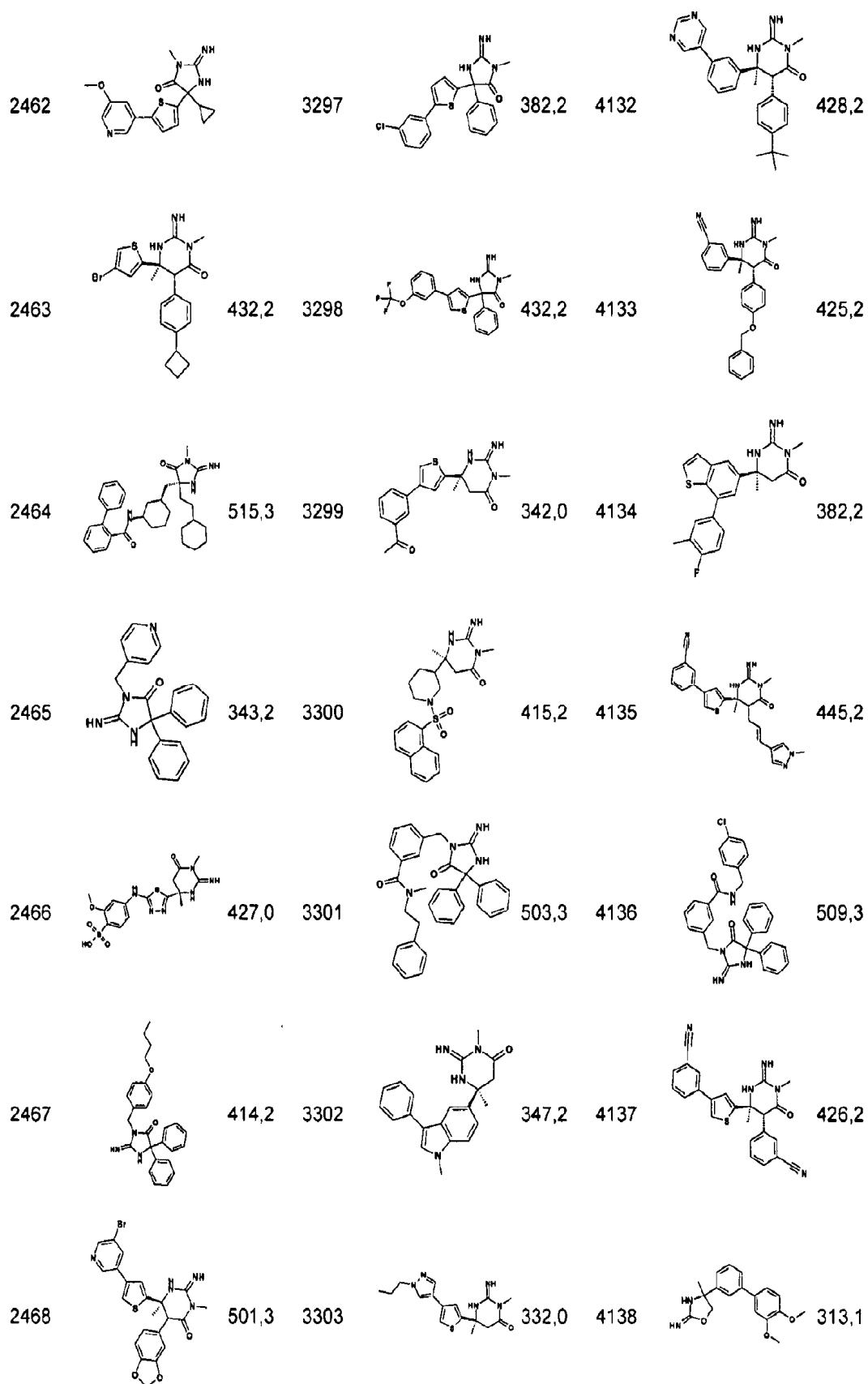


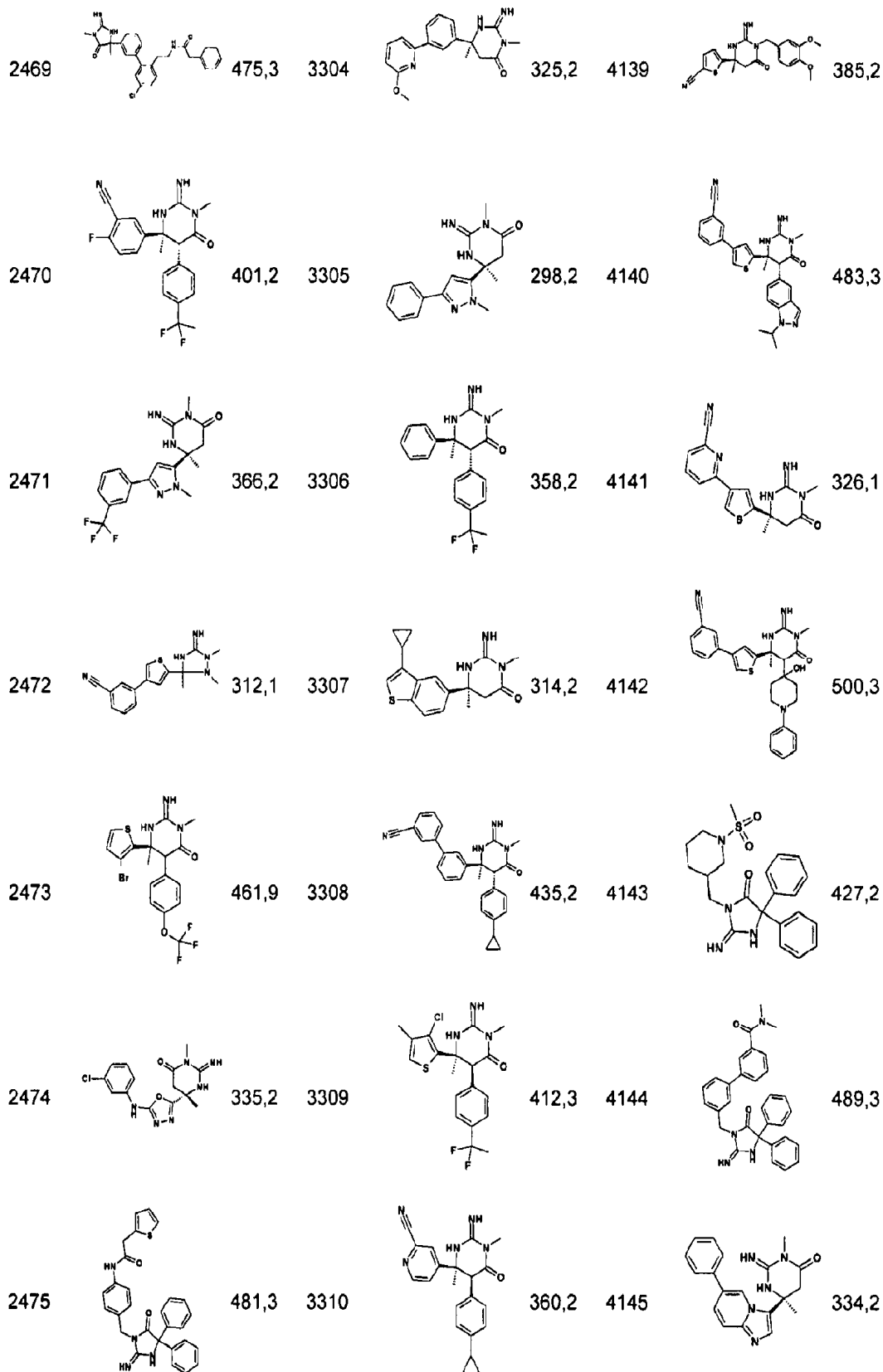


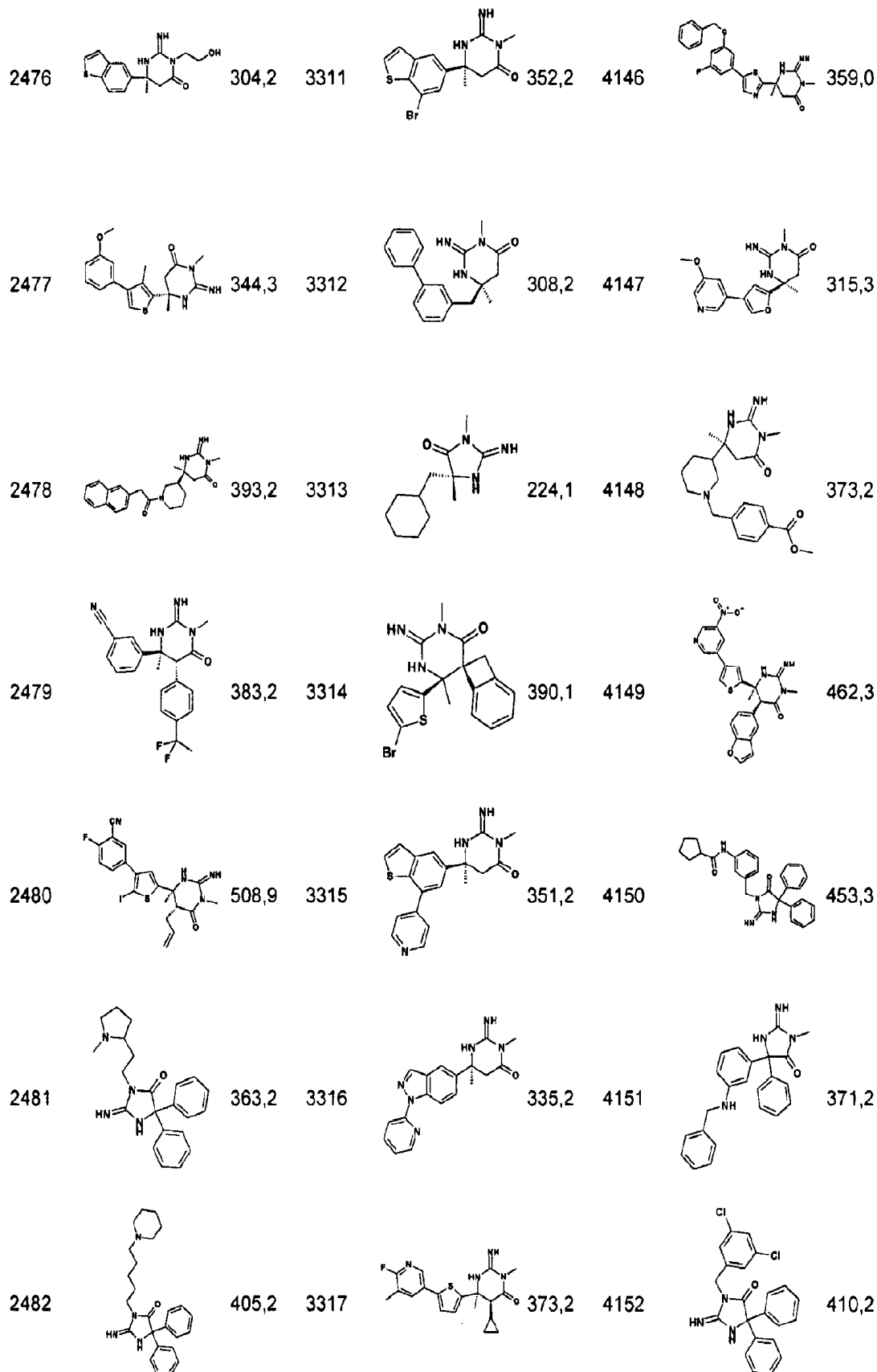


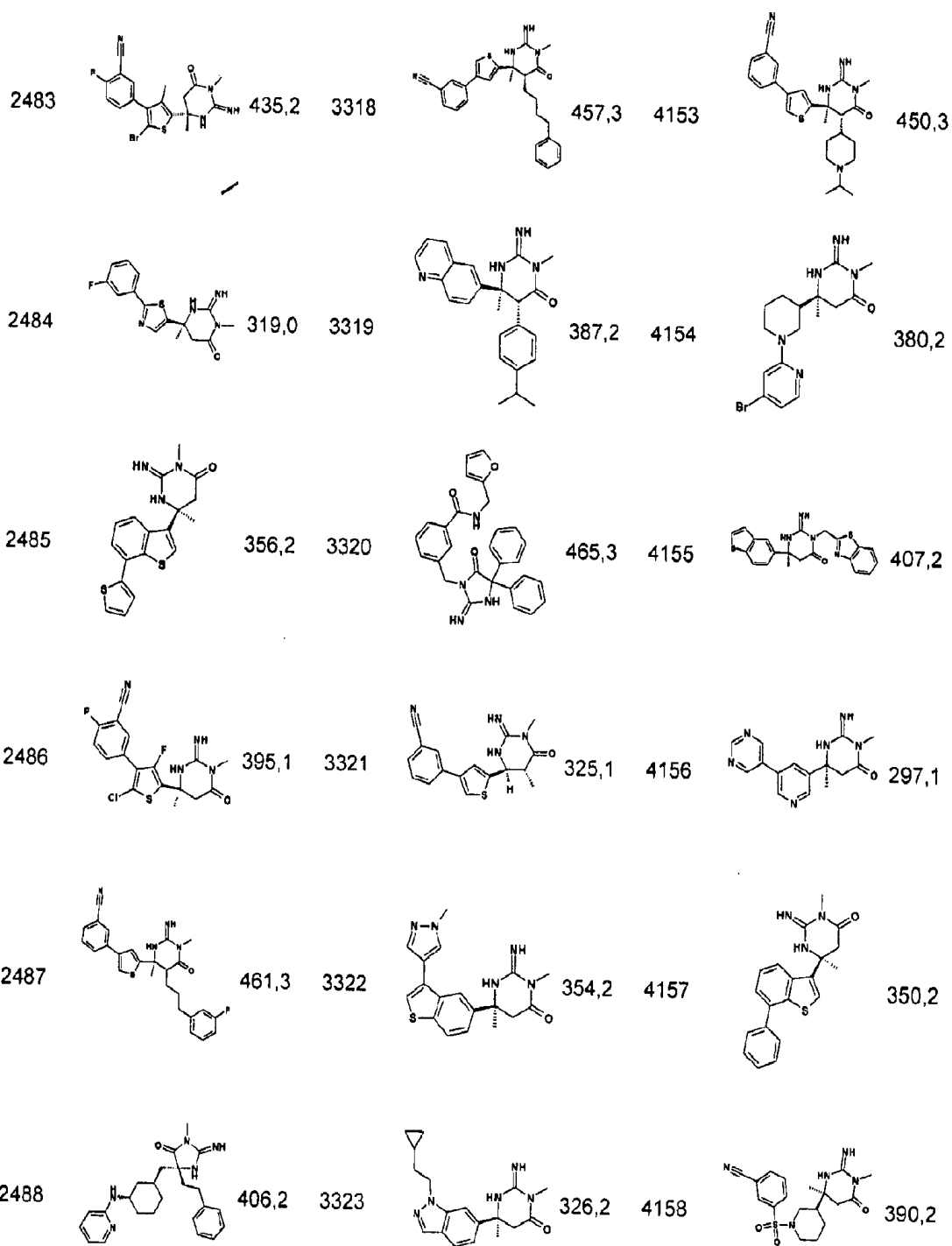


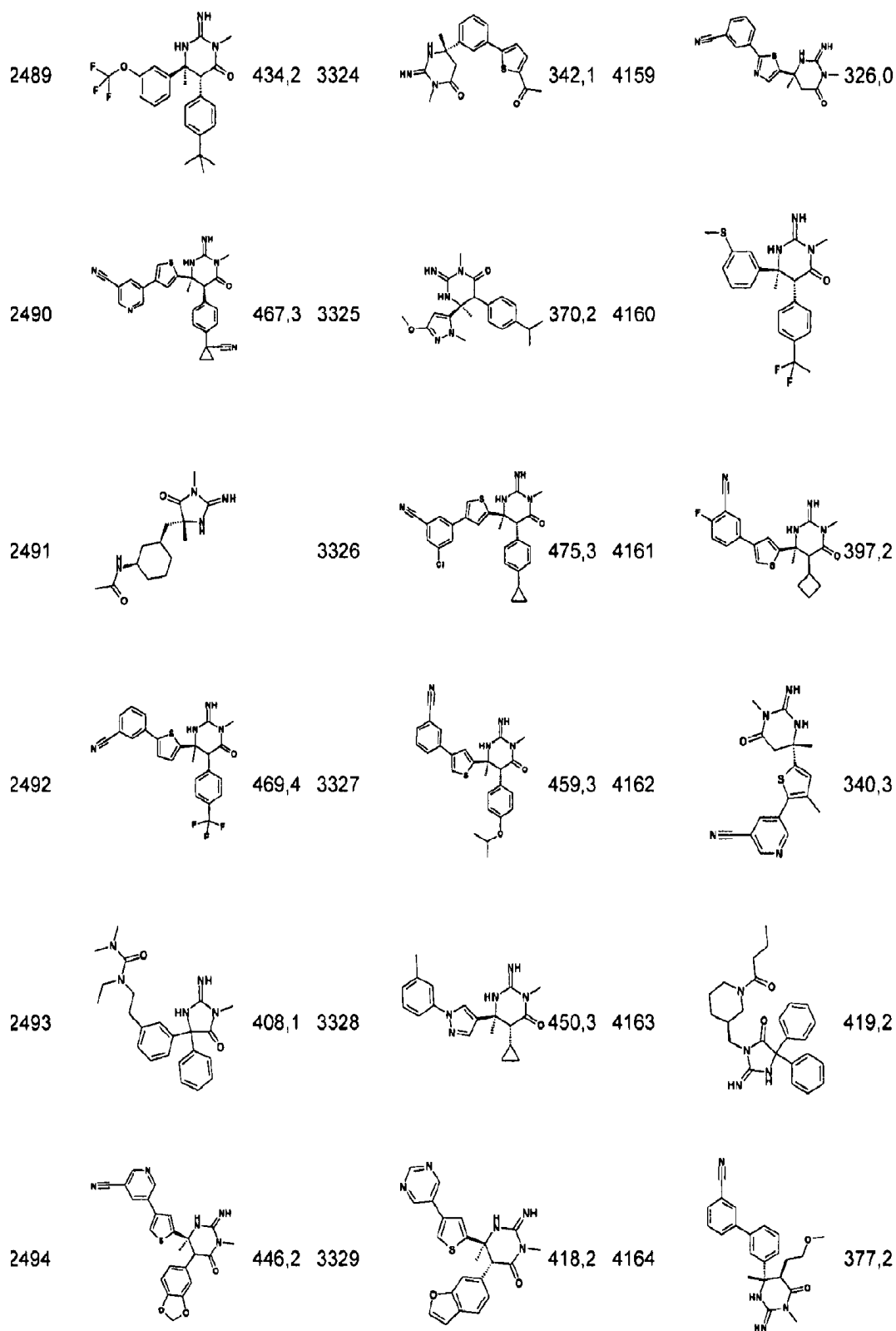
2455		428,2	3290		372,0	4125		408,2
2456		407,4	3291		348,3	4126		449,3
2457		324,2	3292		328,1	4127		396,2
2458		451,3	3293		403,2	4128		461,3
2459		377,2	3294		460,0	4129		365,2
2460		318,2	3295		418,2	4130		404,2
2461		304,2	3296		481,3	4131		470,3

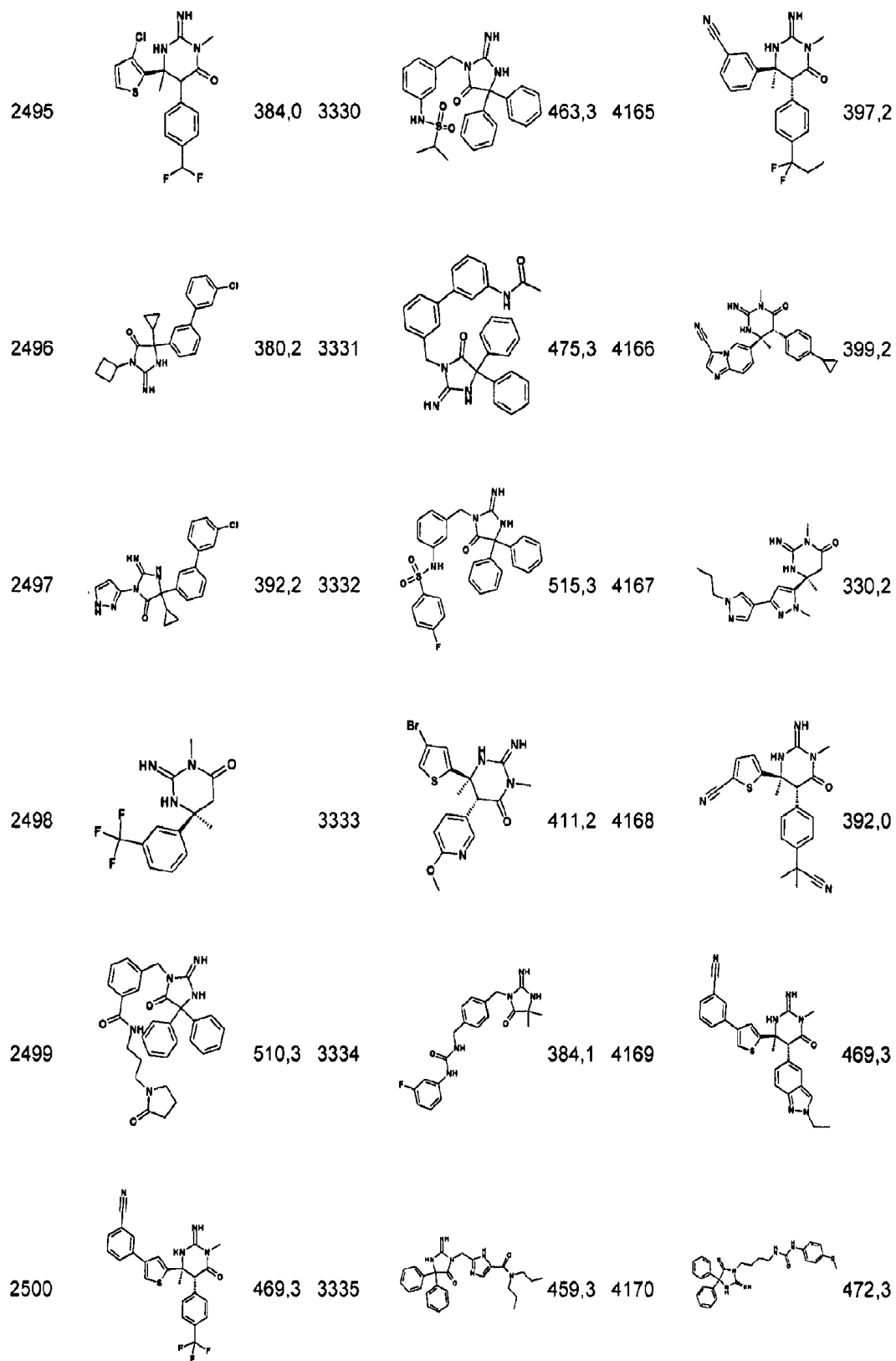


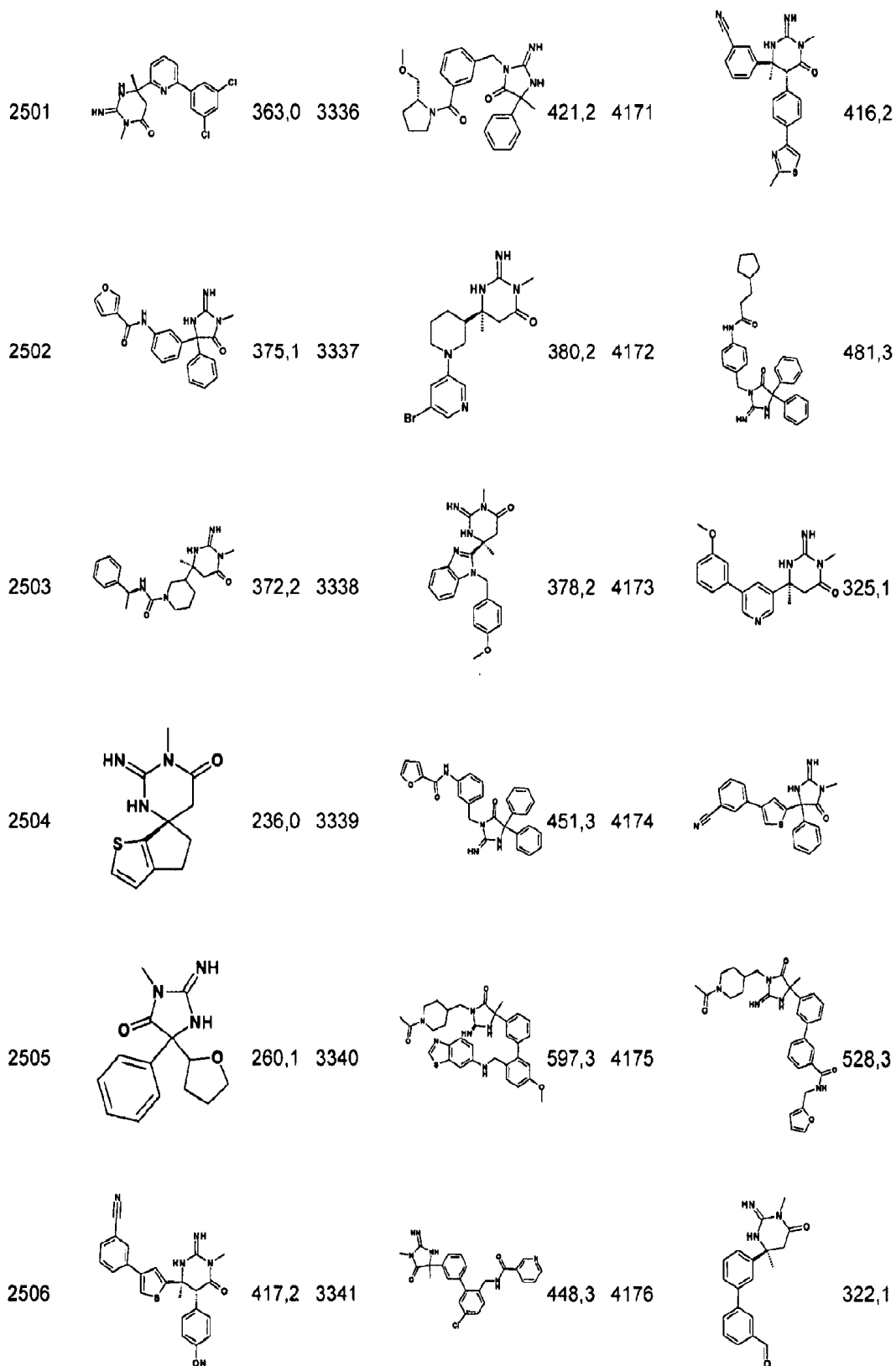


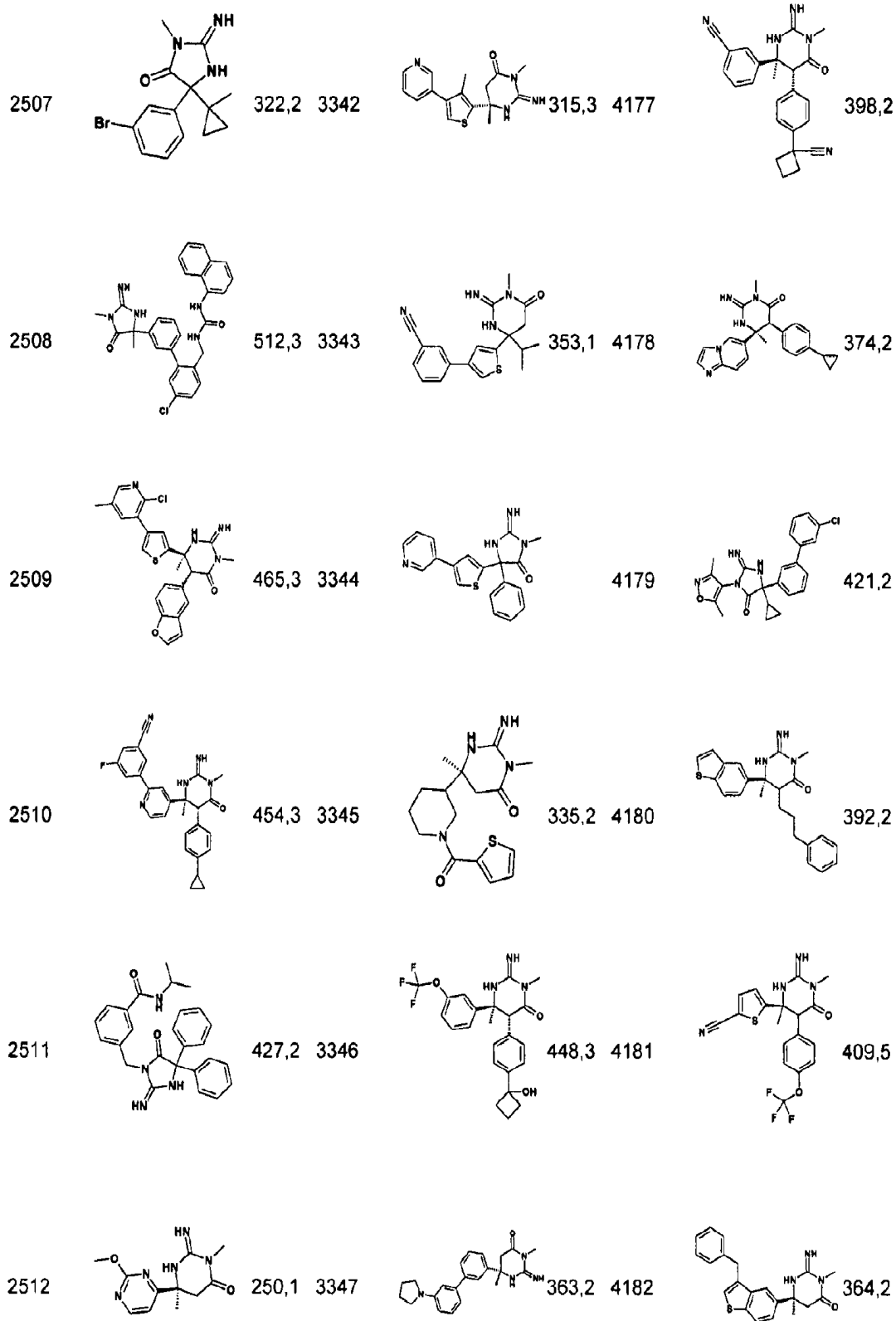


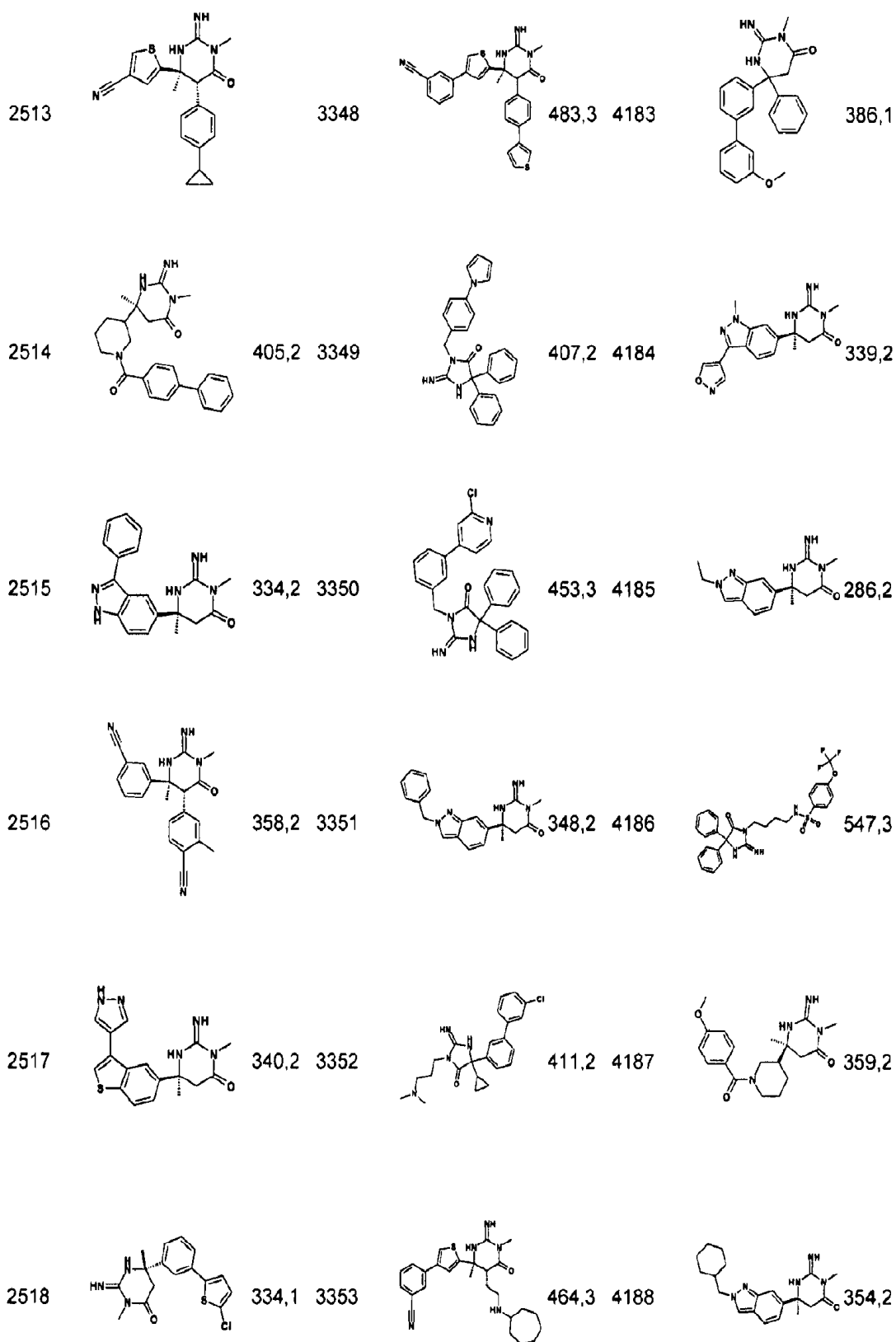


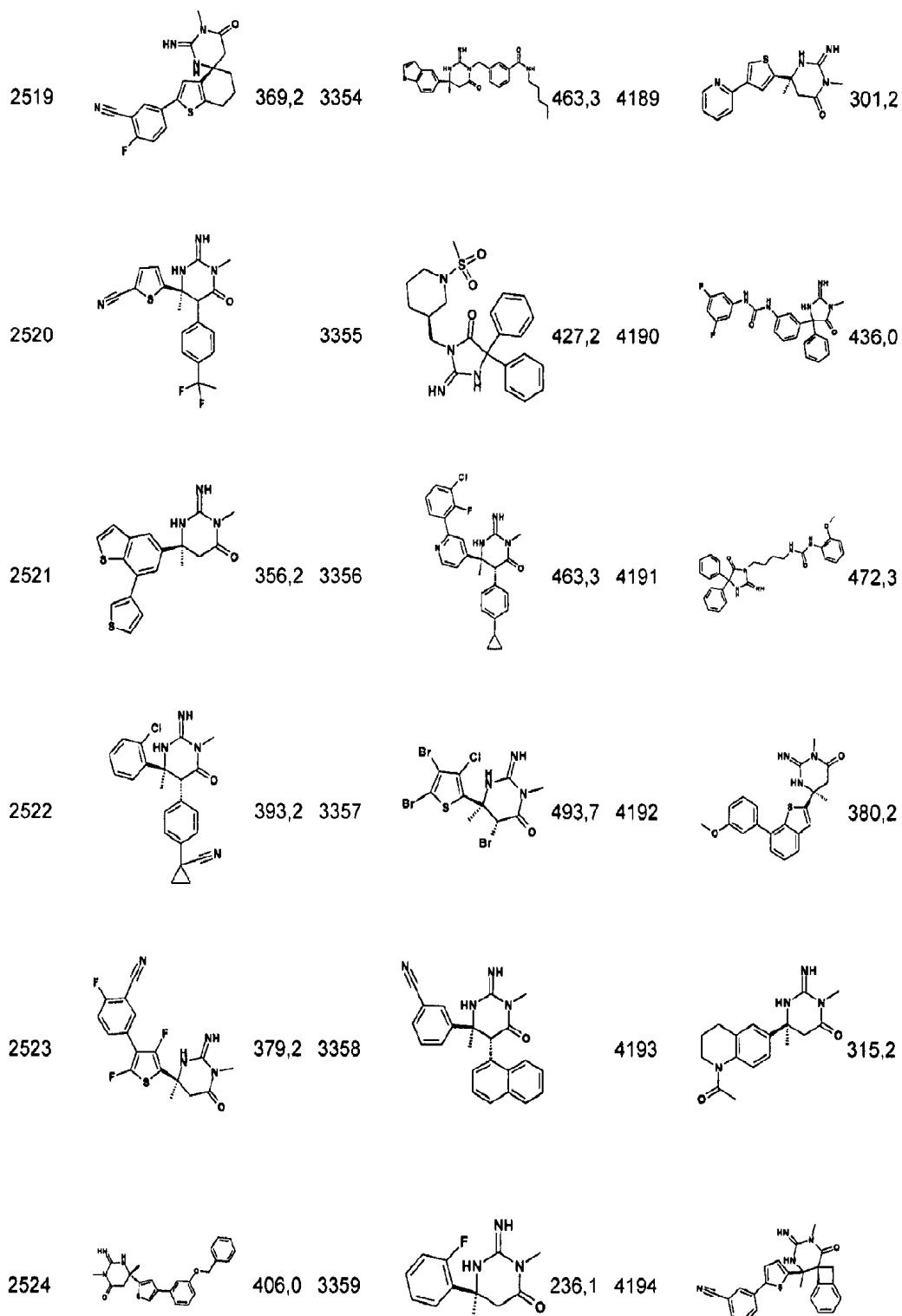


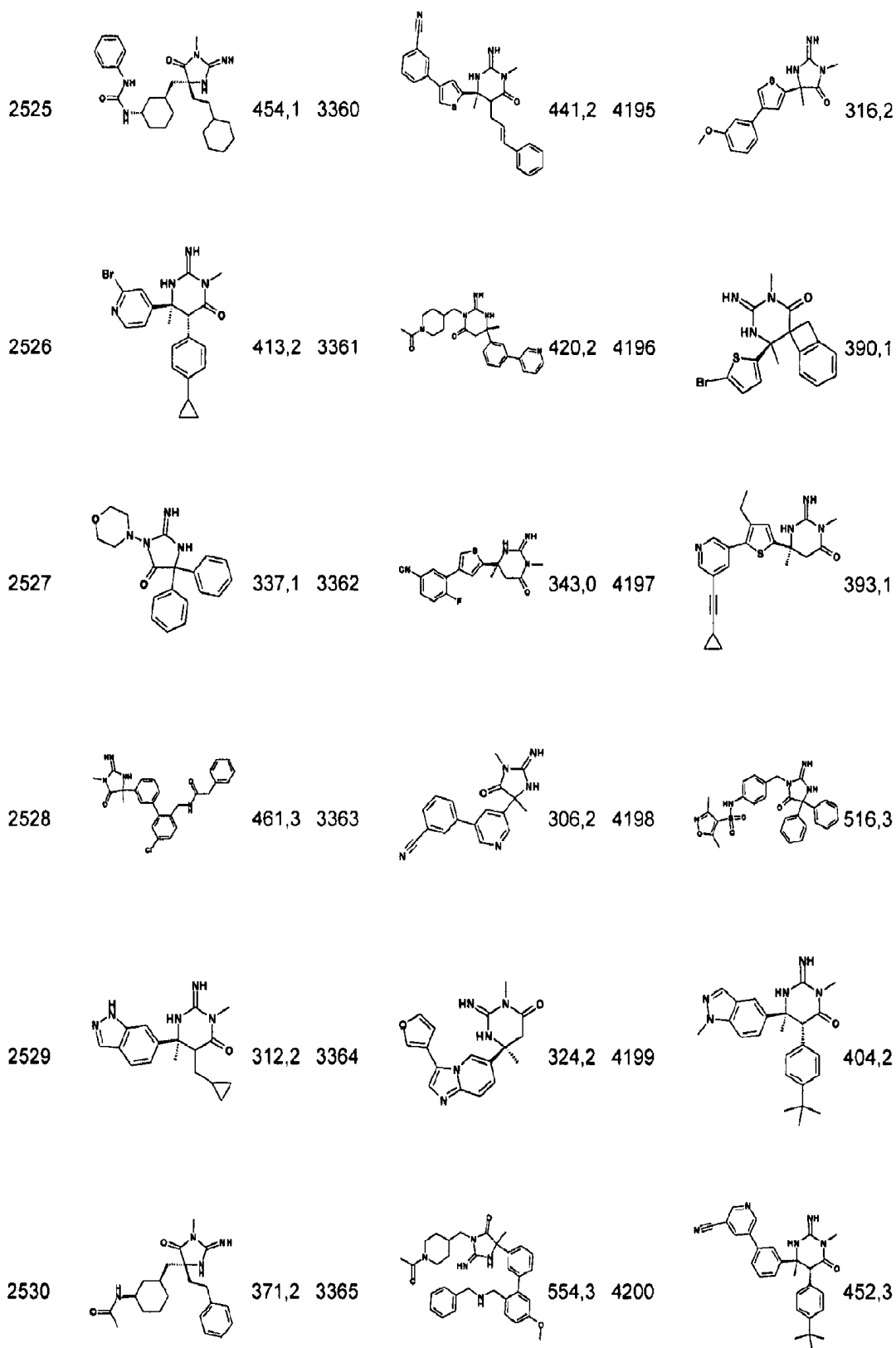


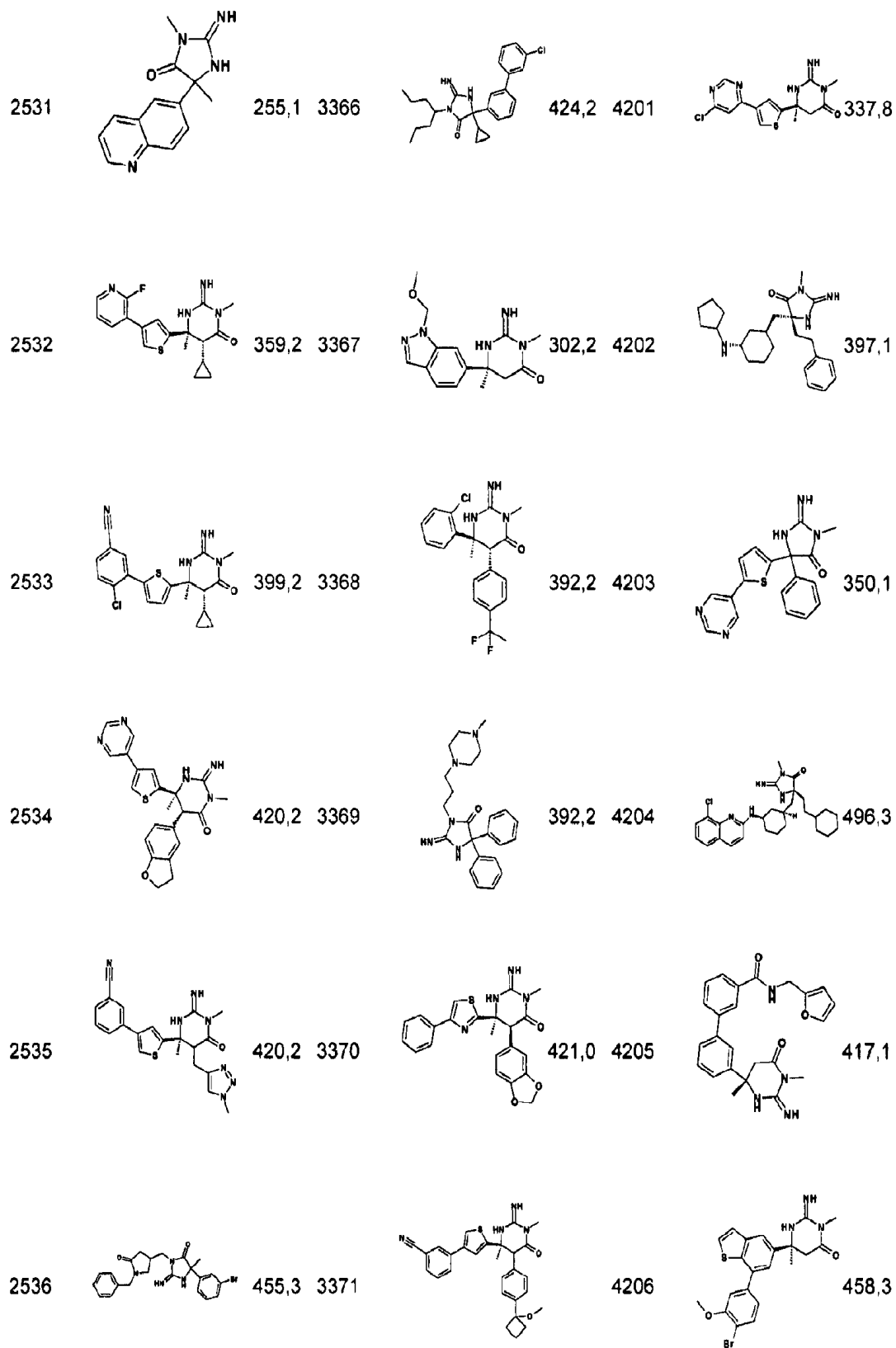


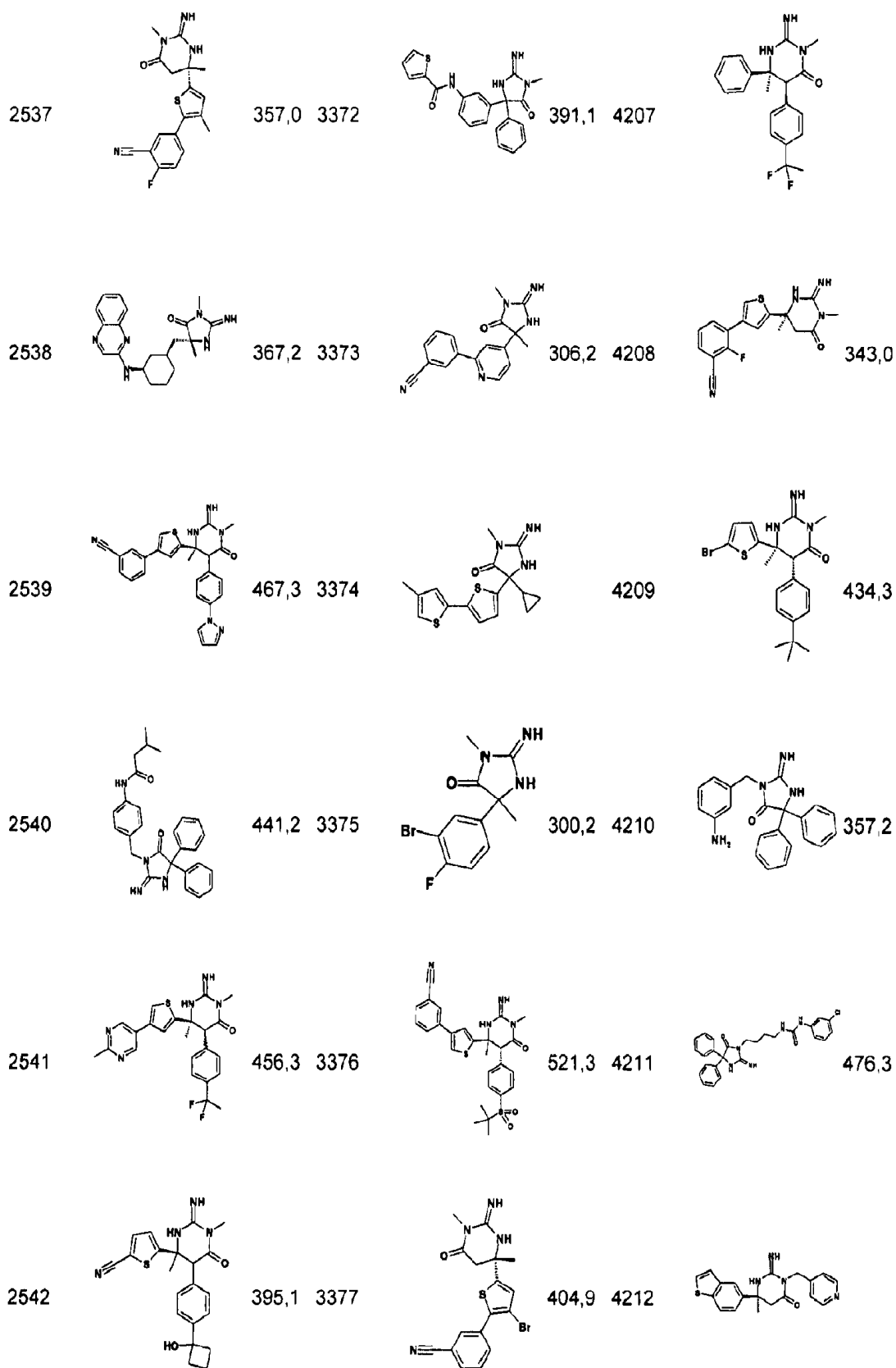


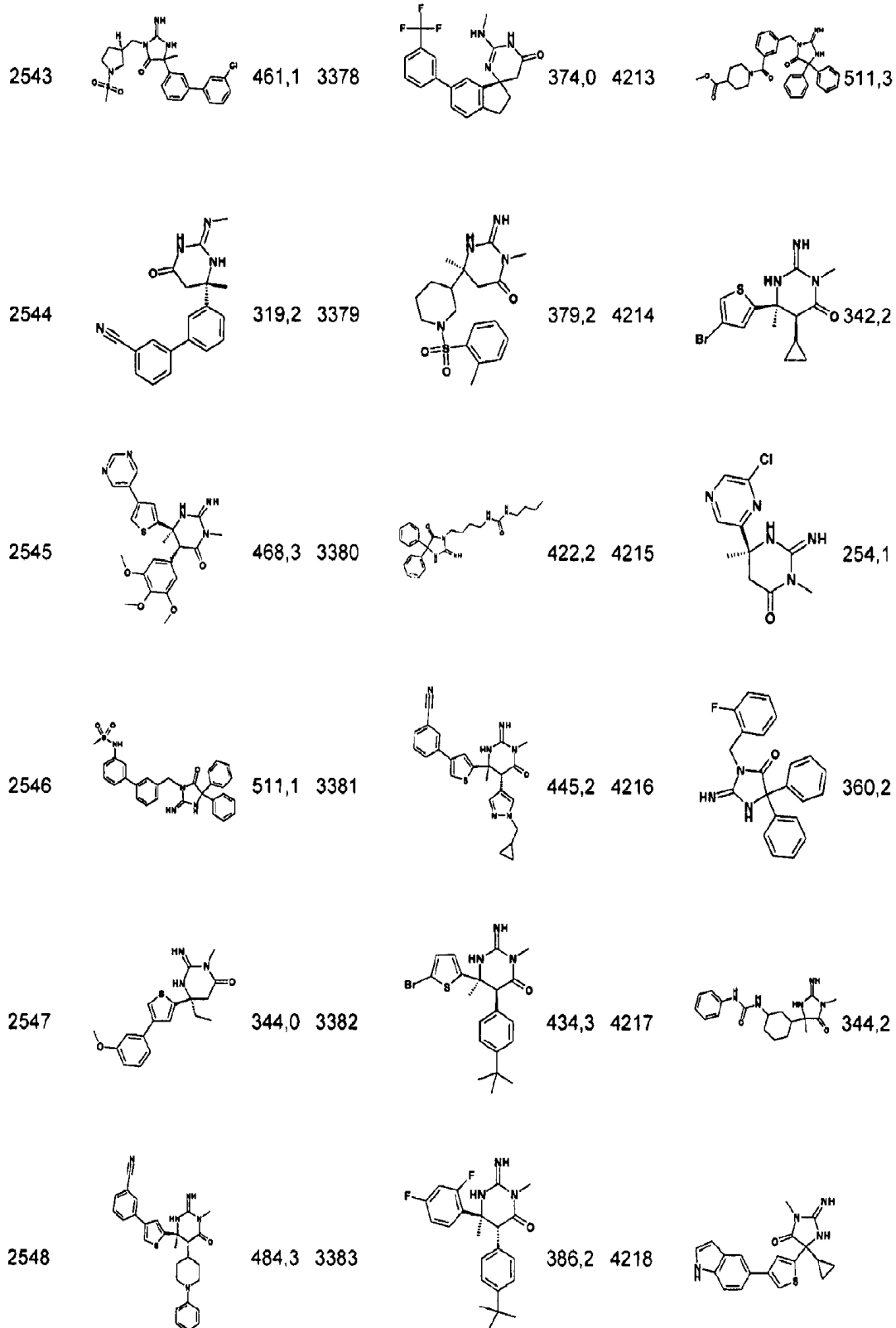


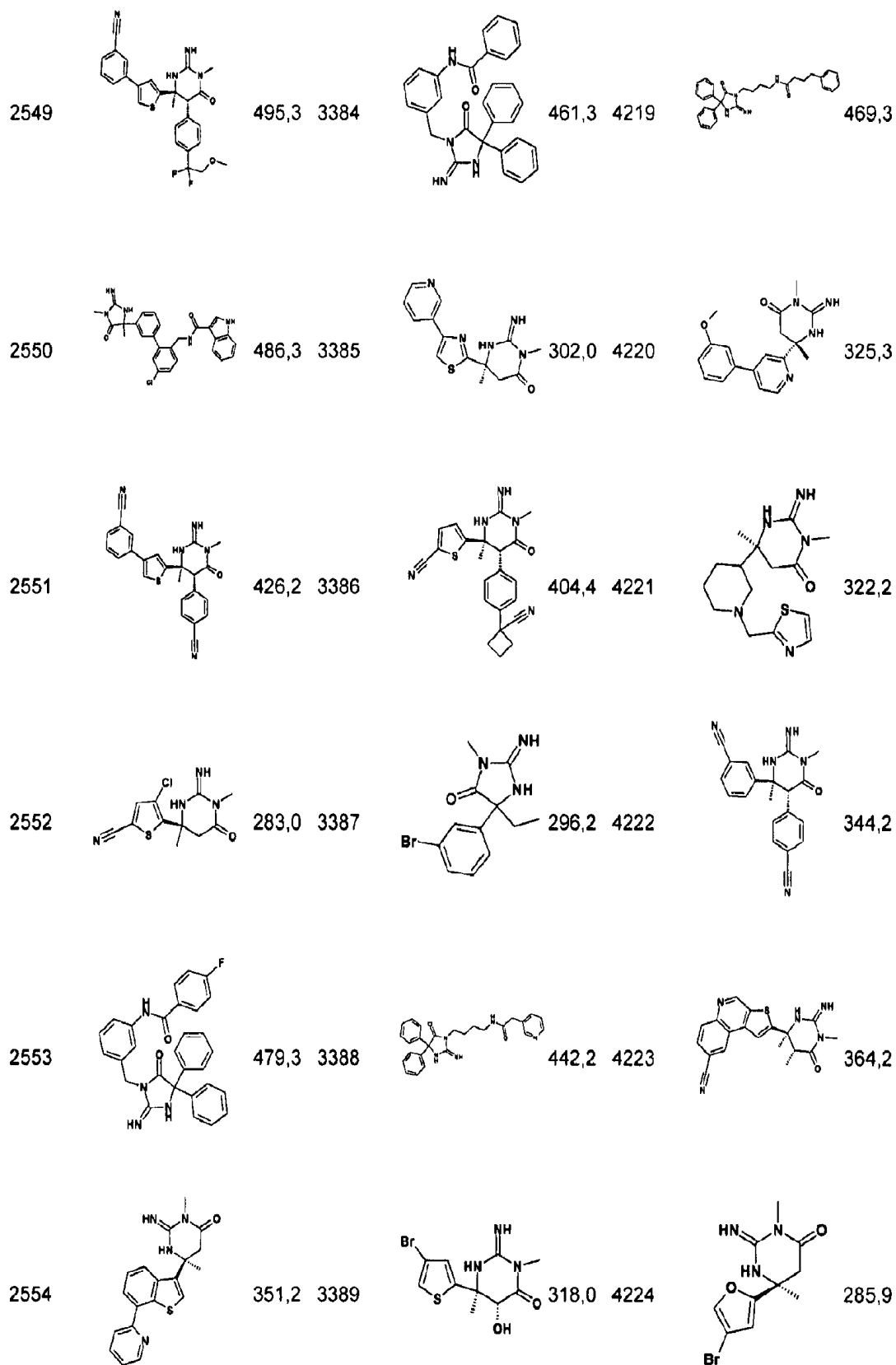


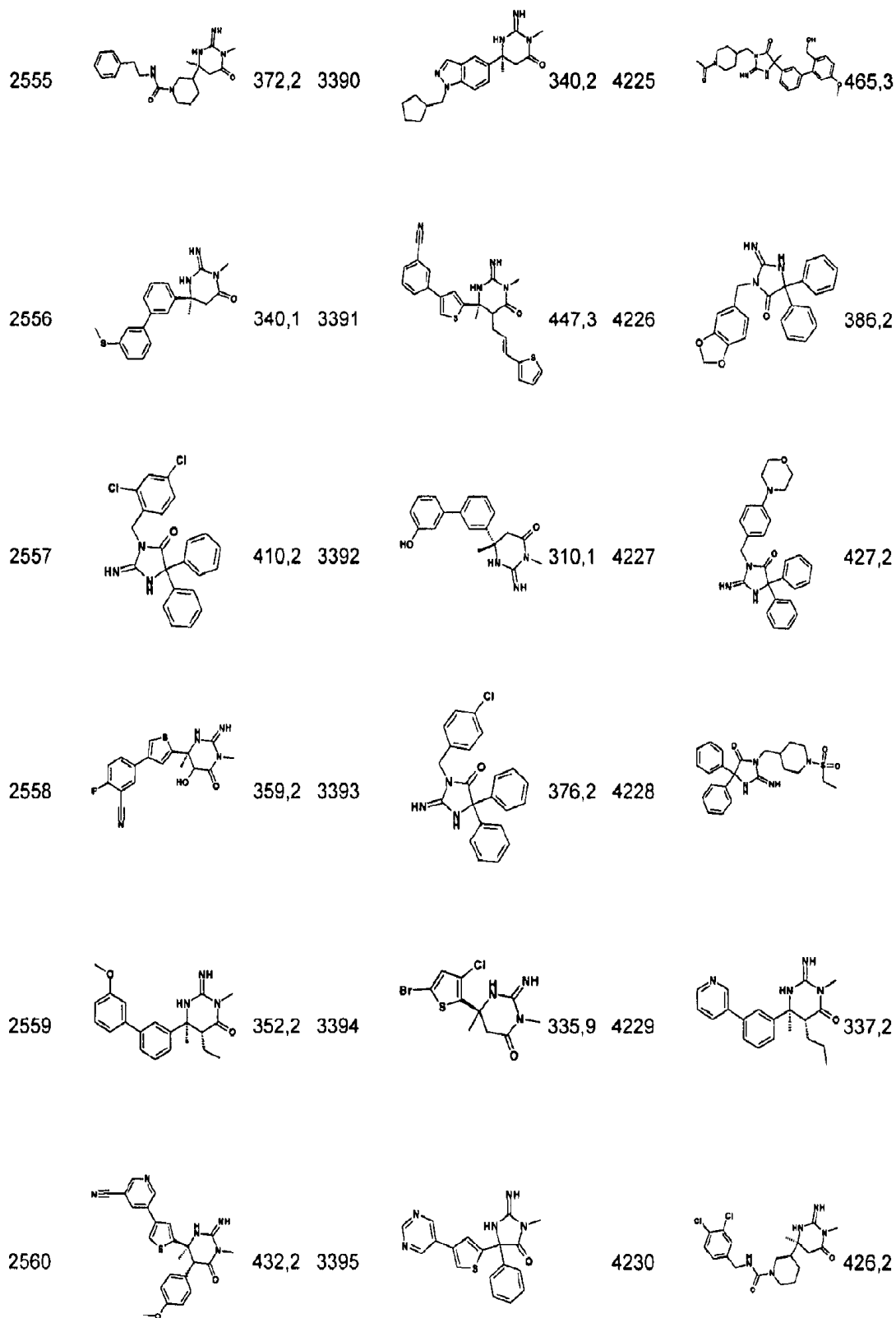


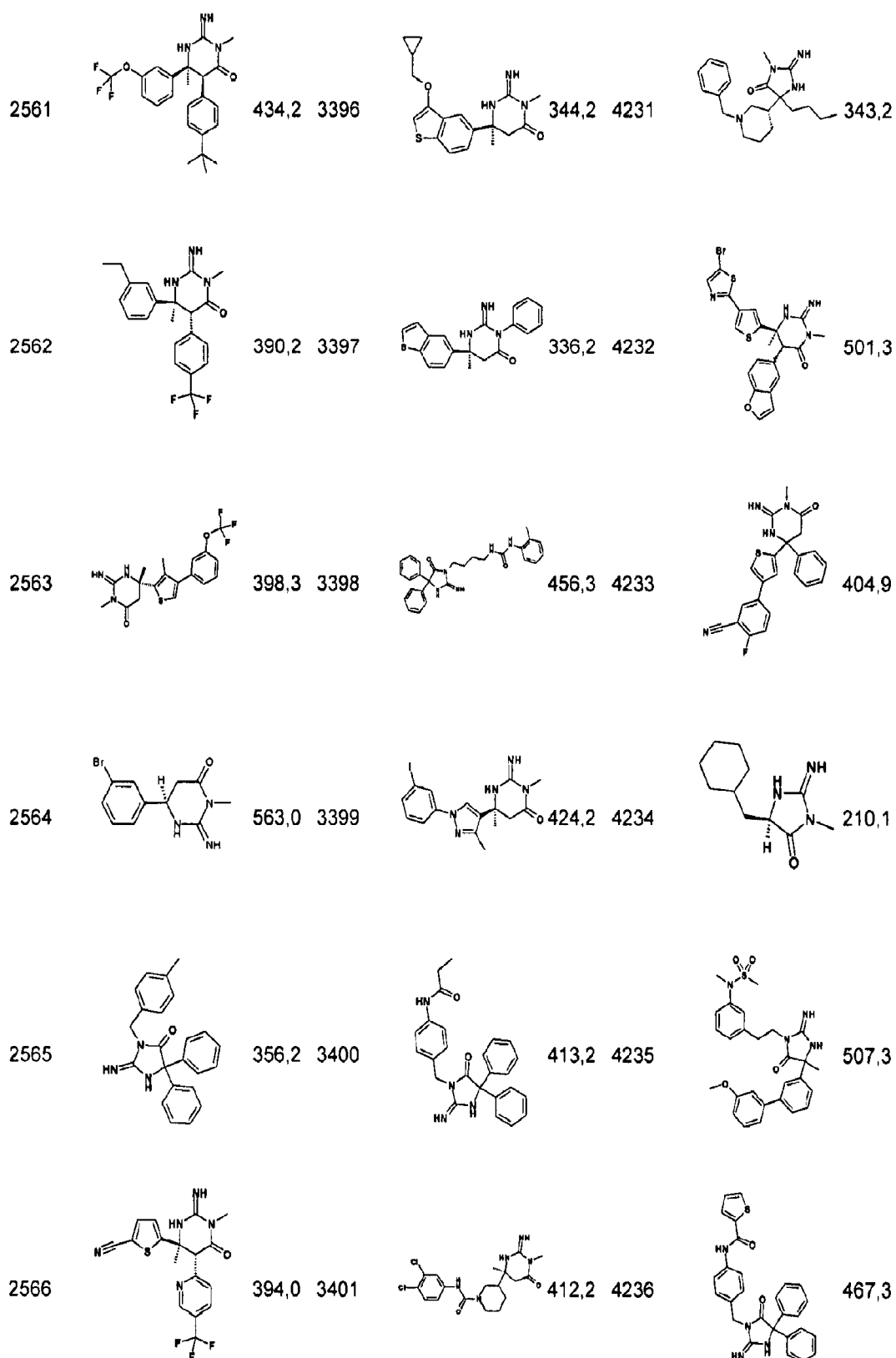


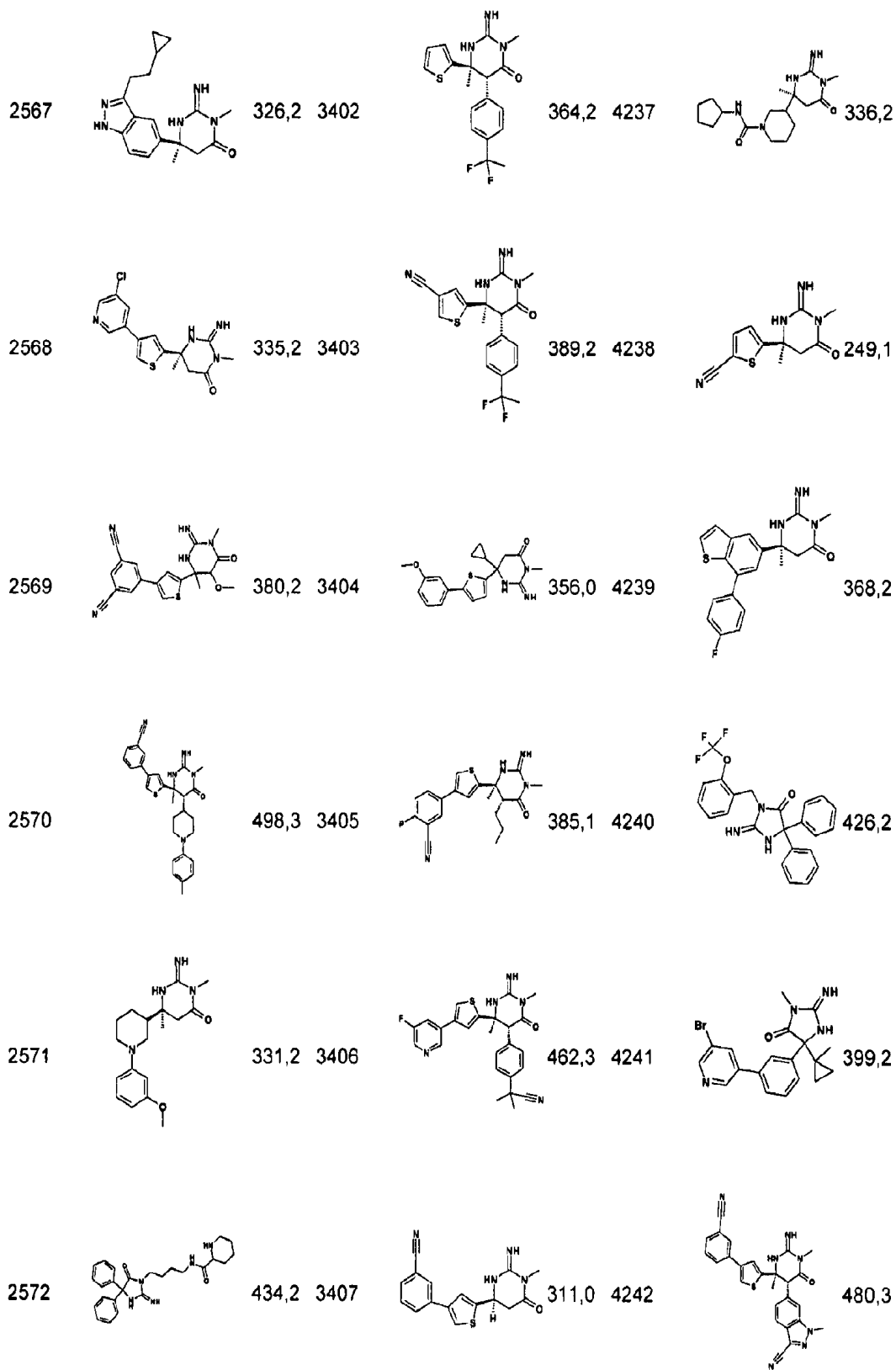


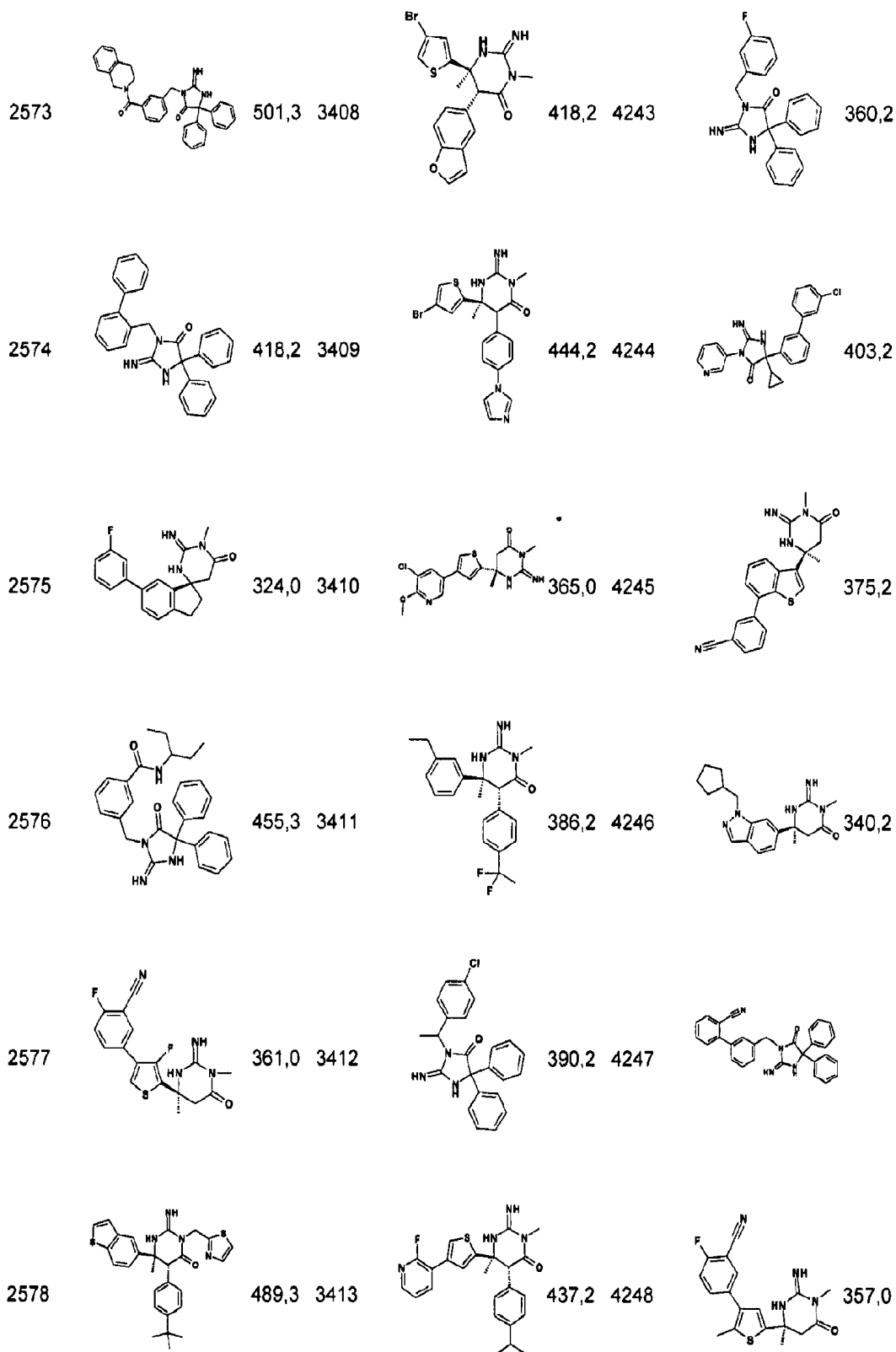


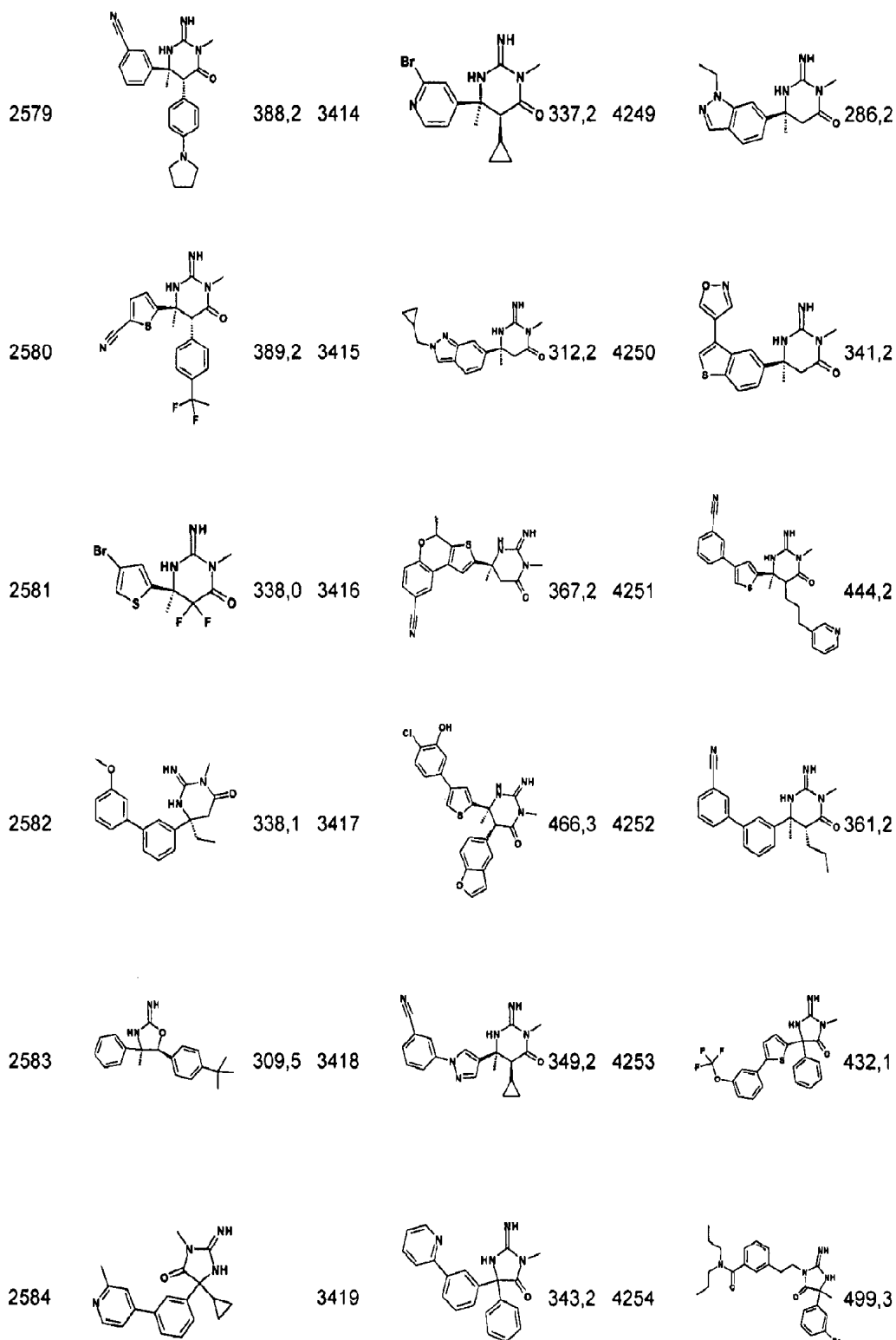


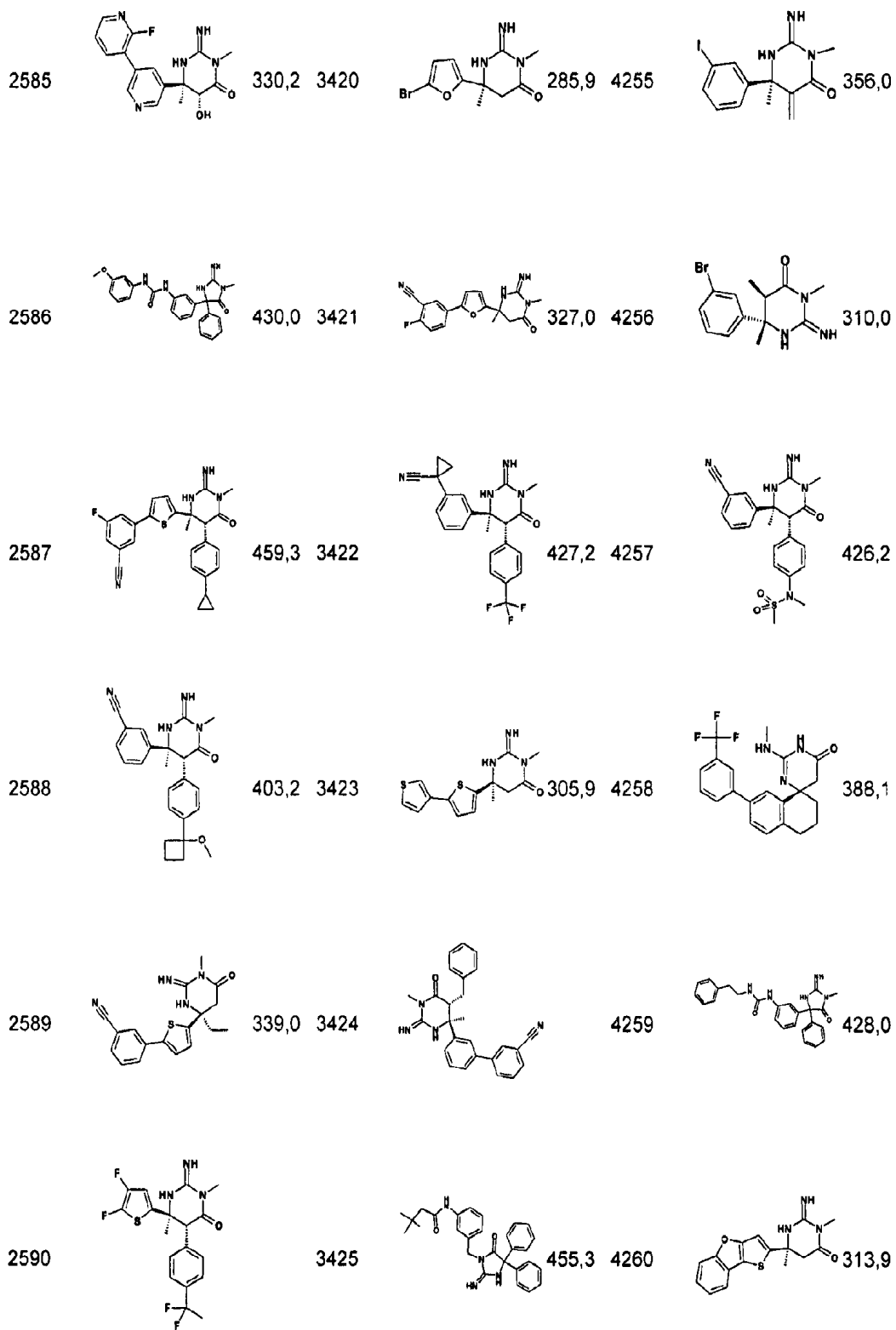


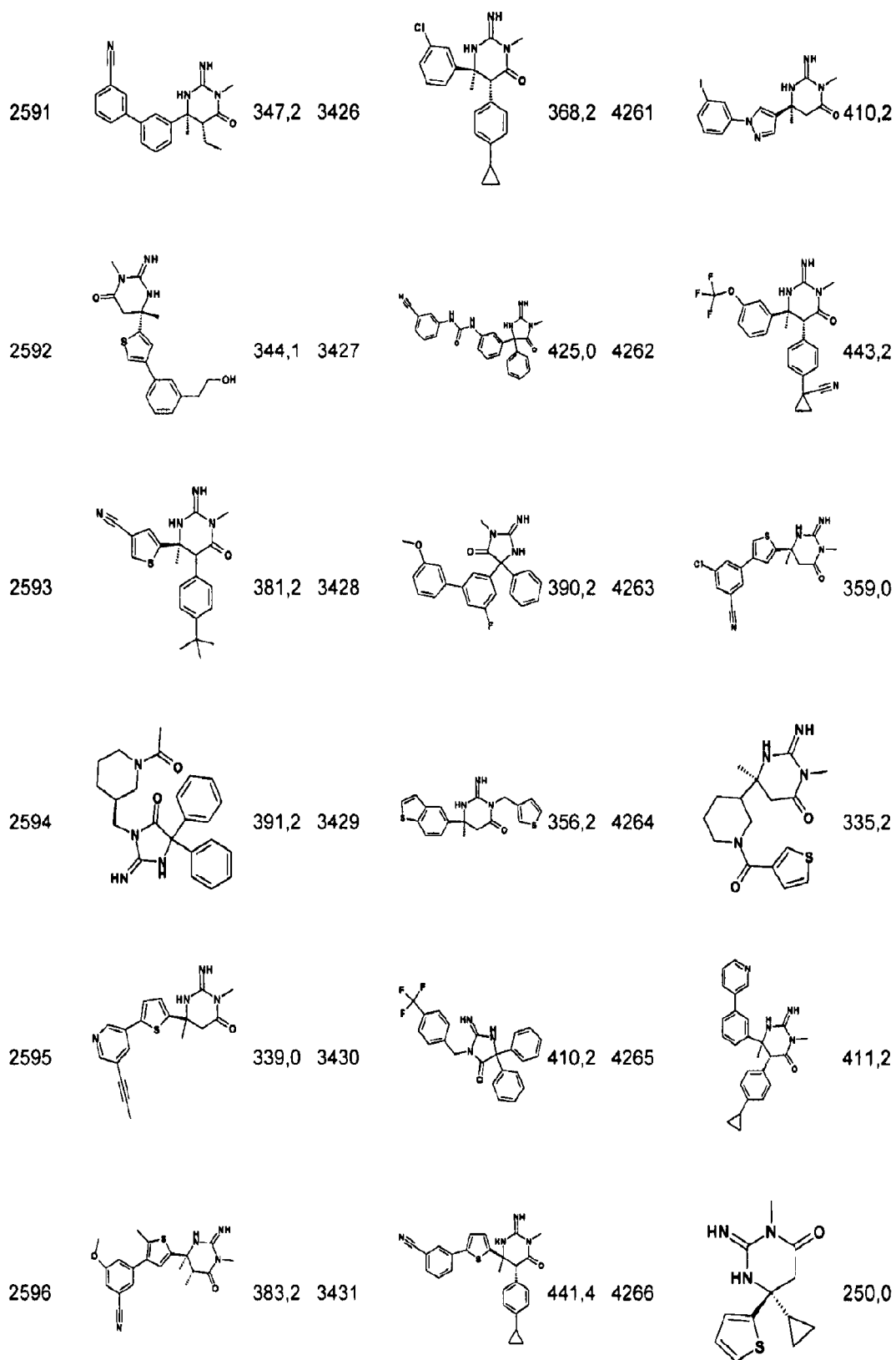


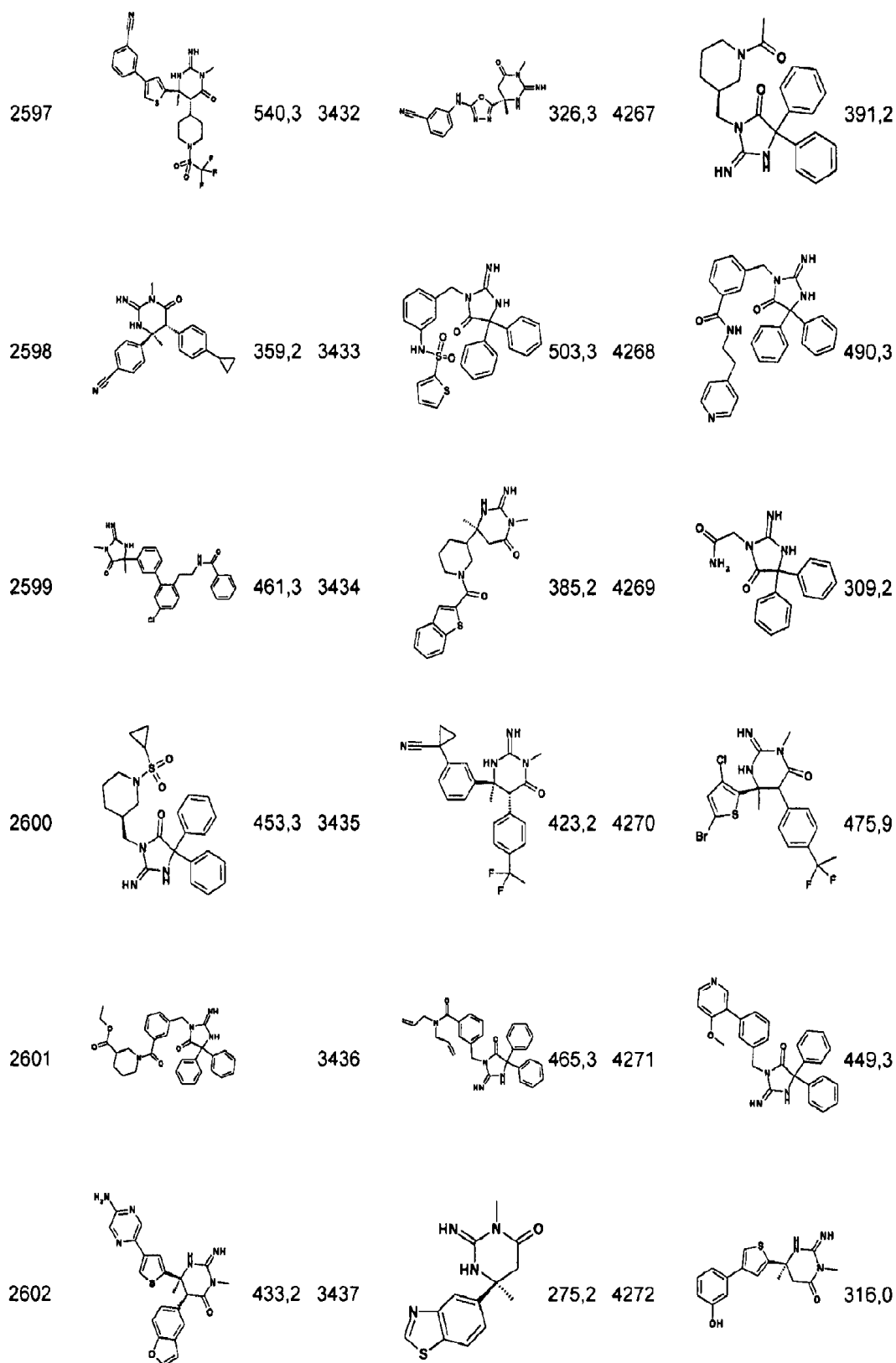


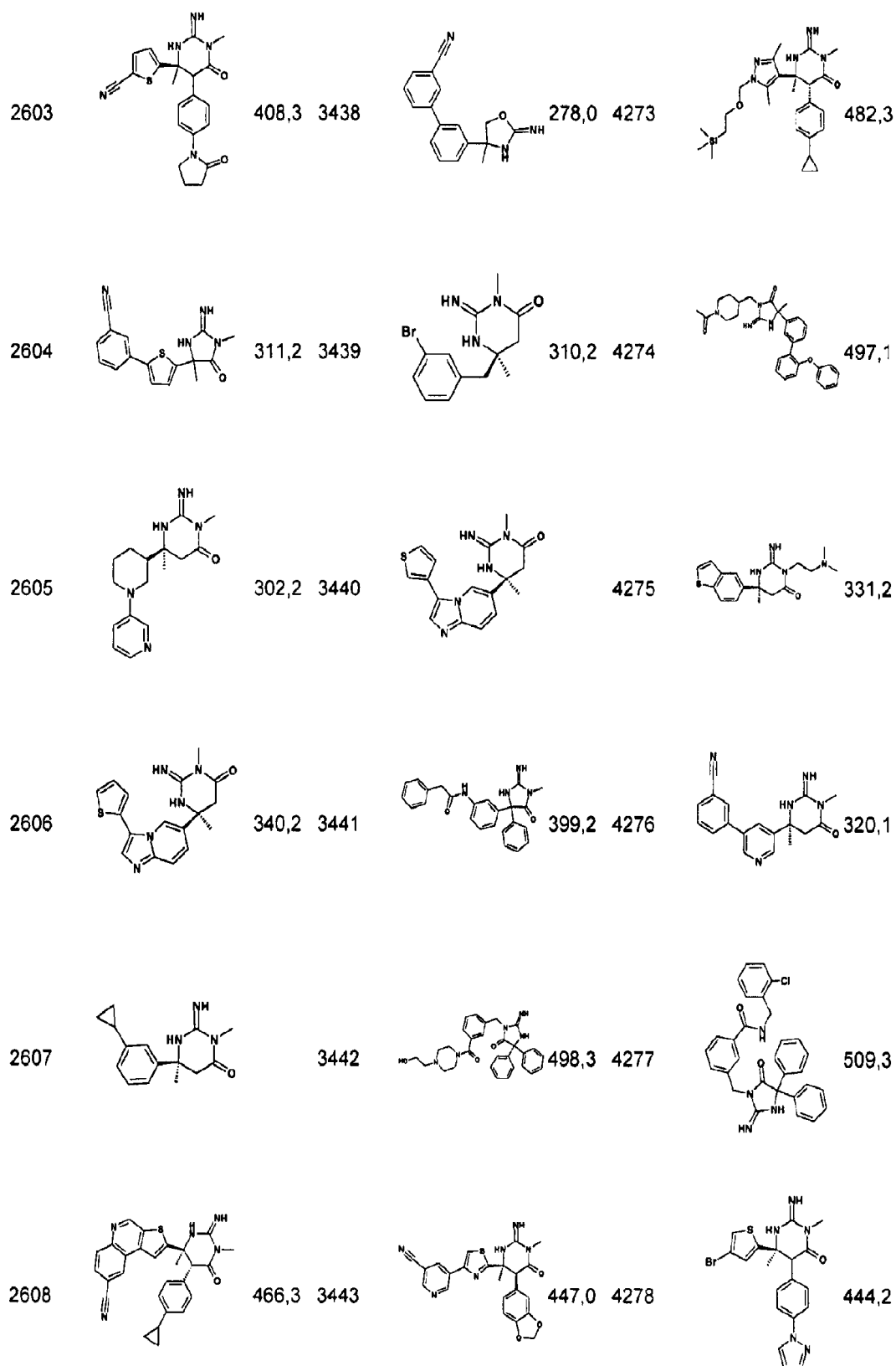


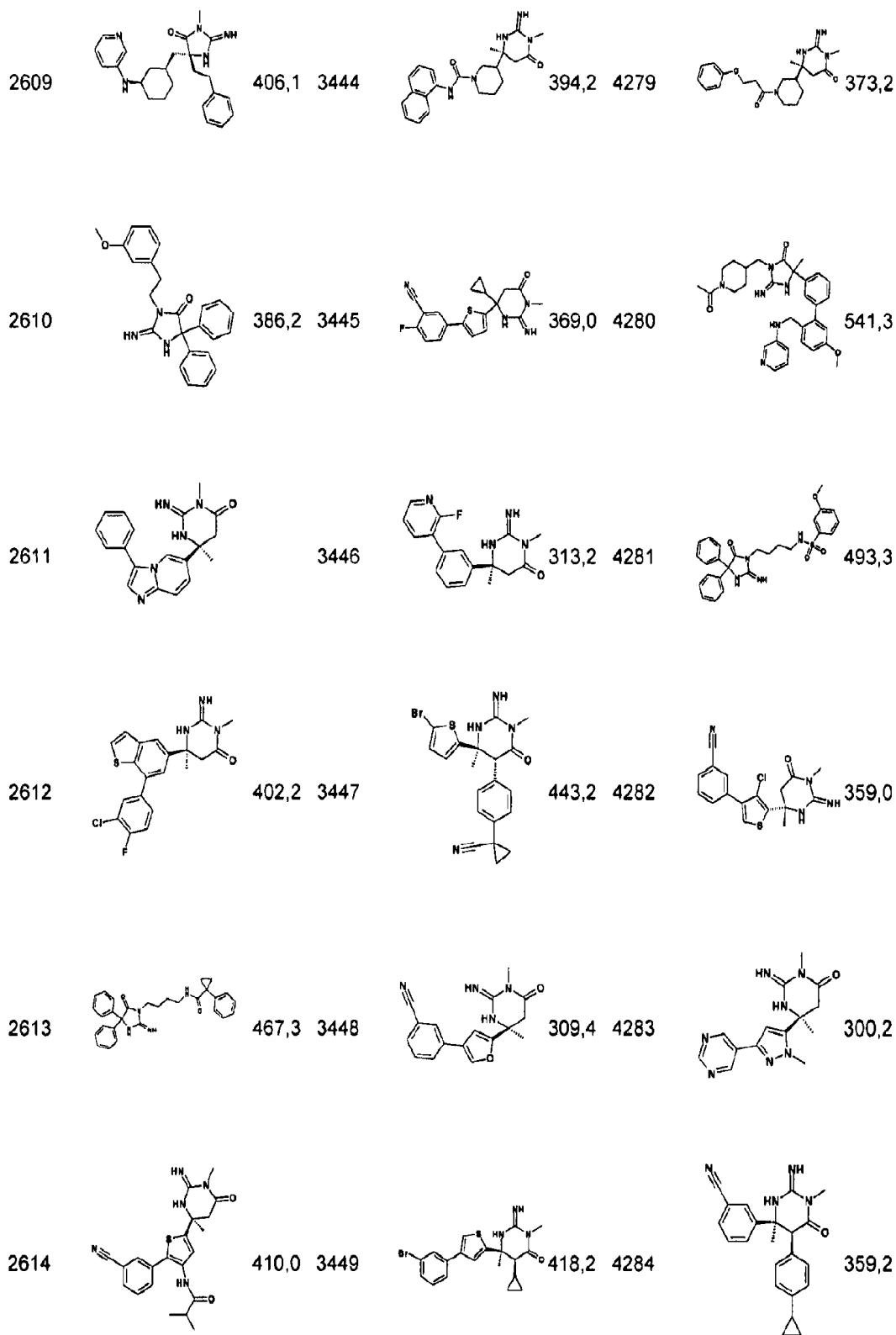


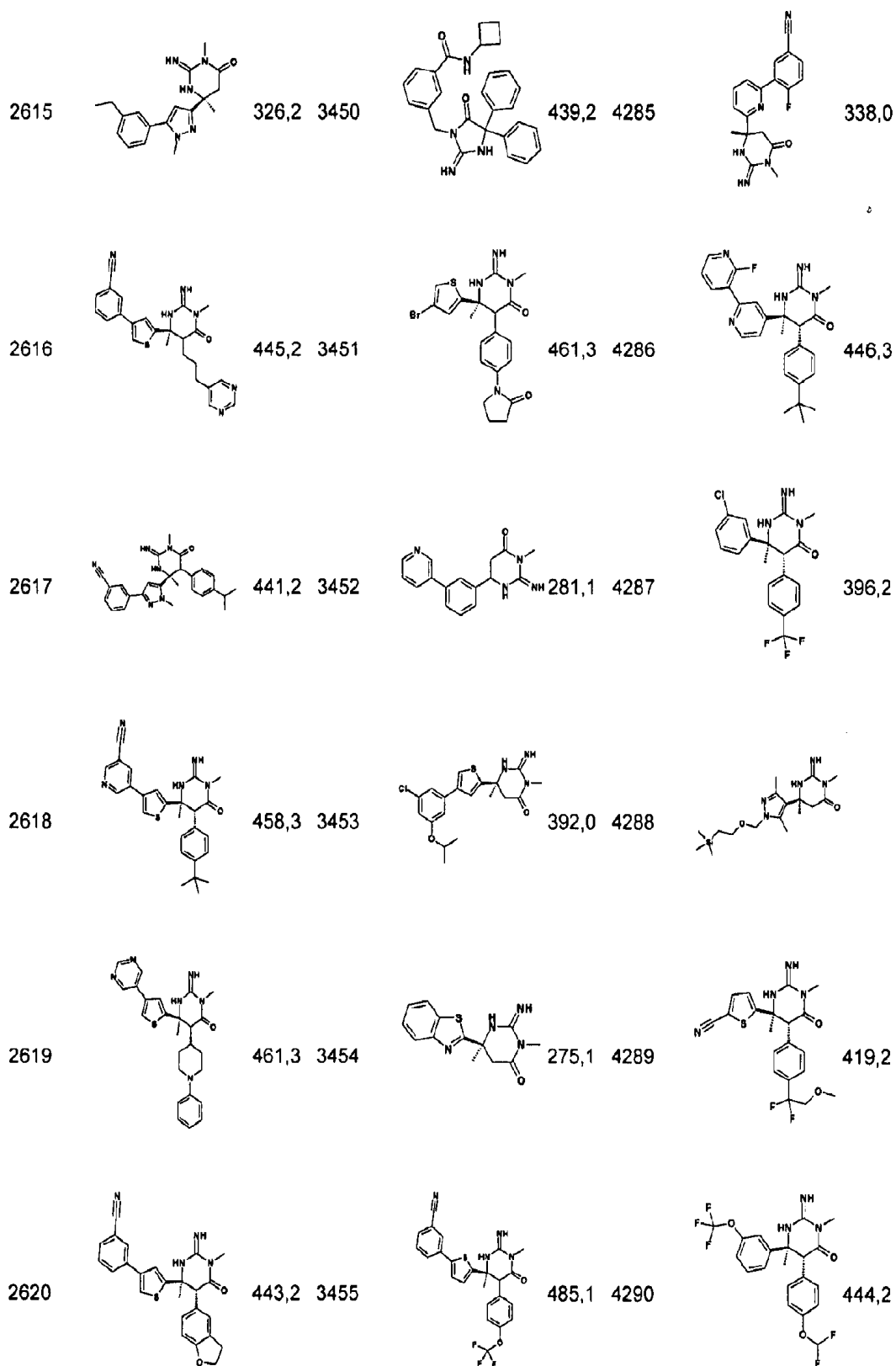


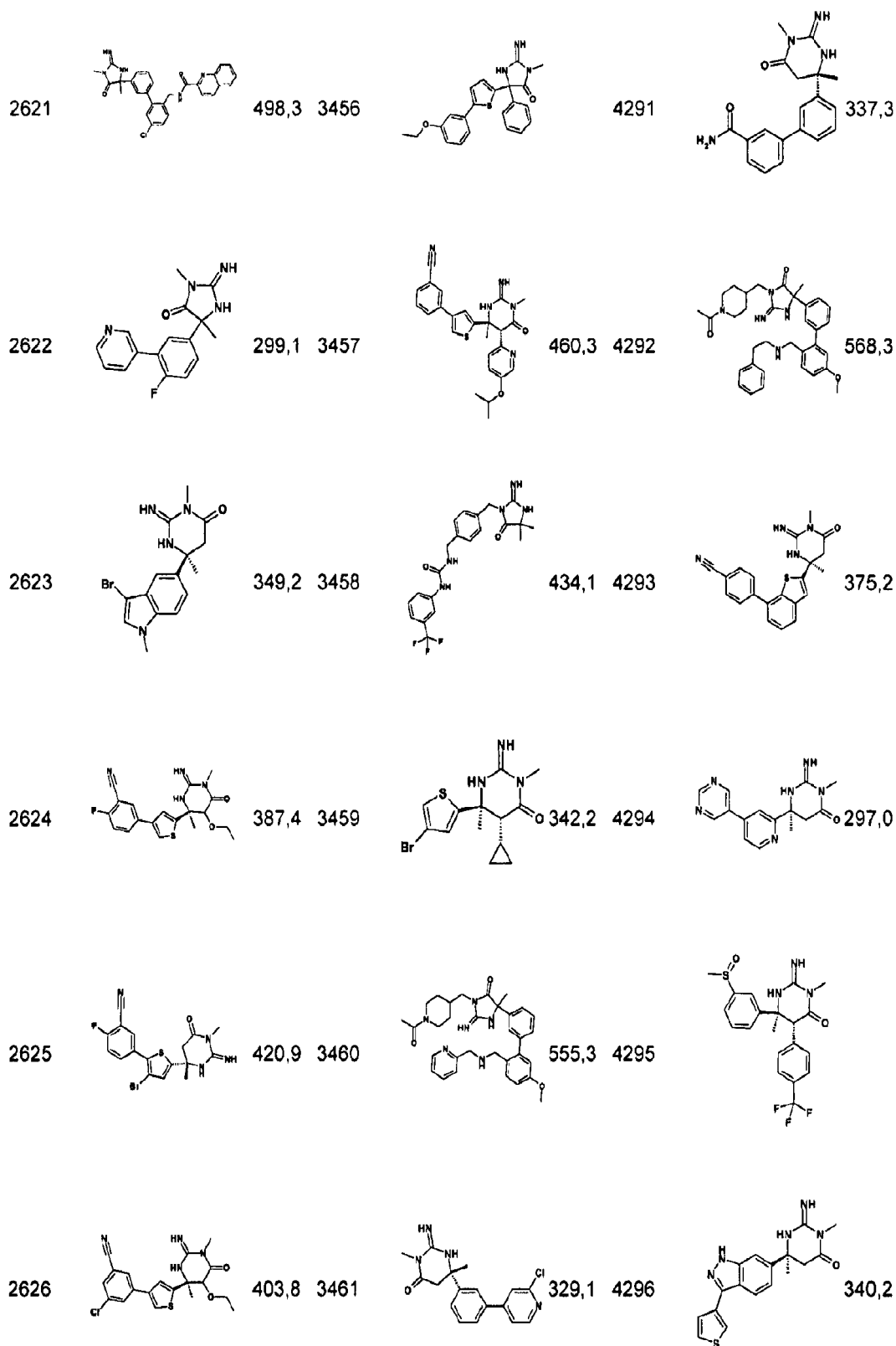


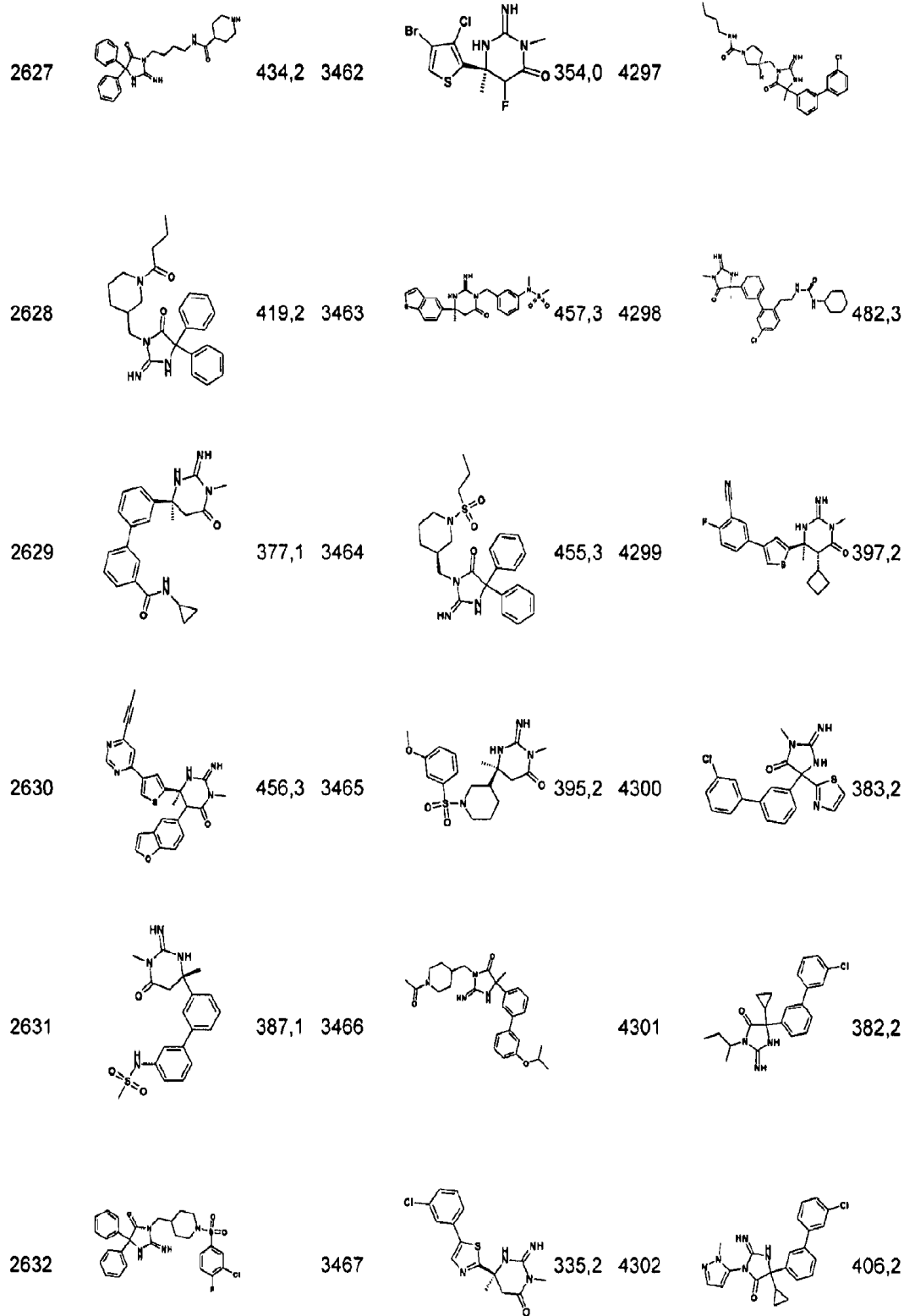


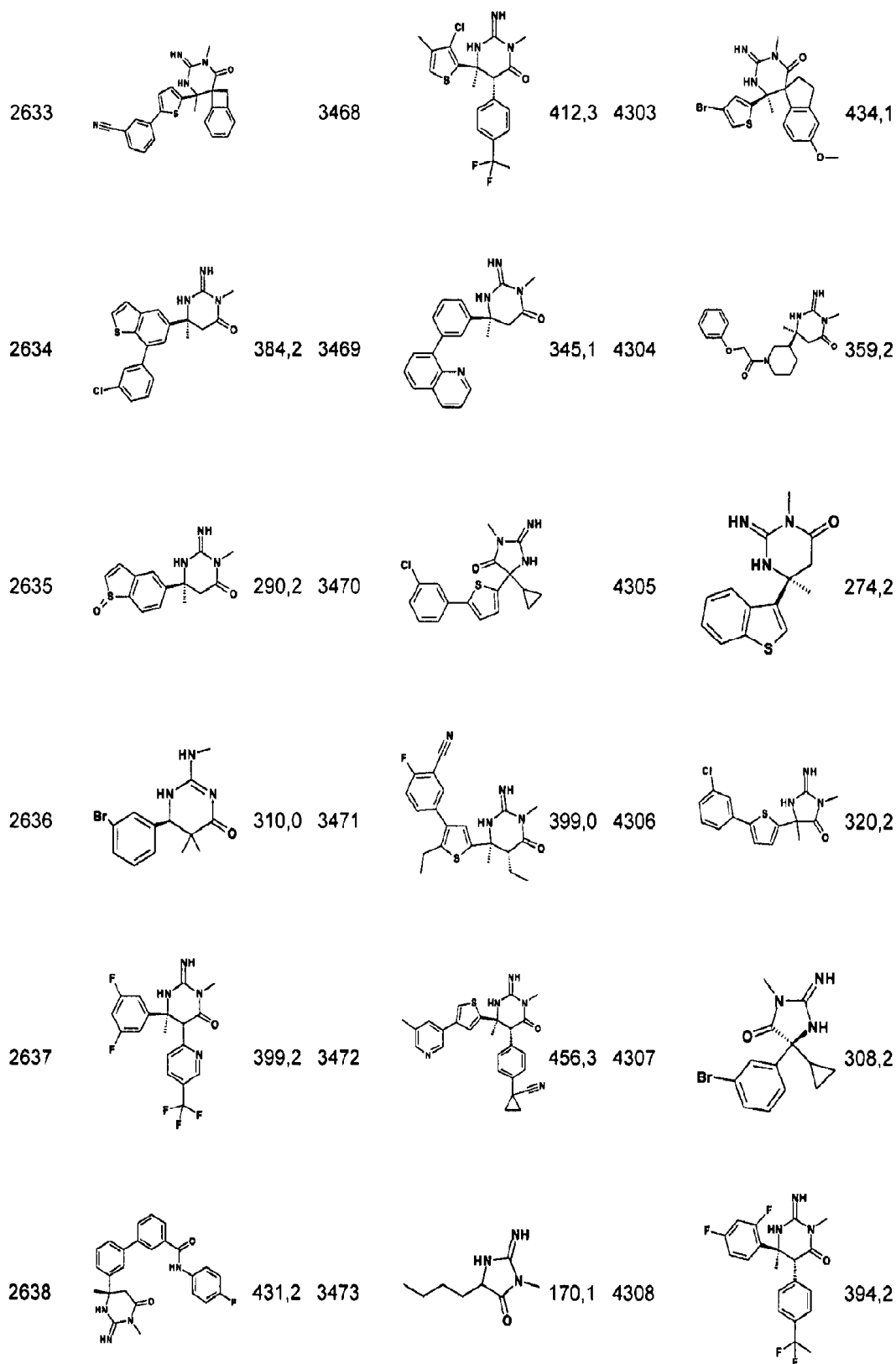


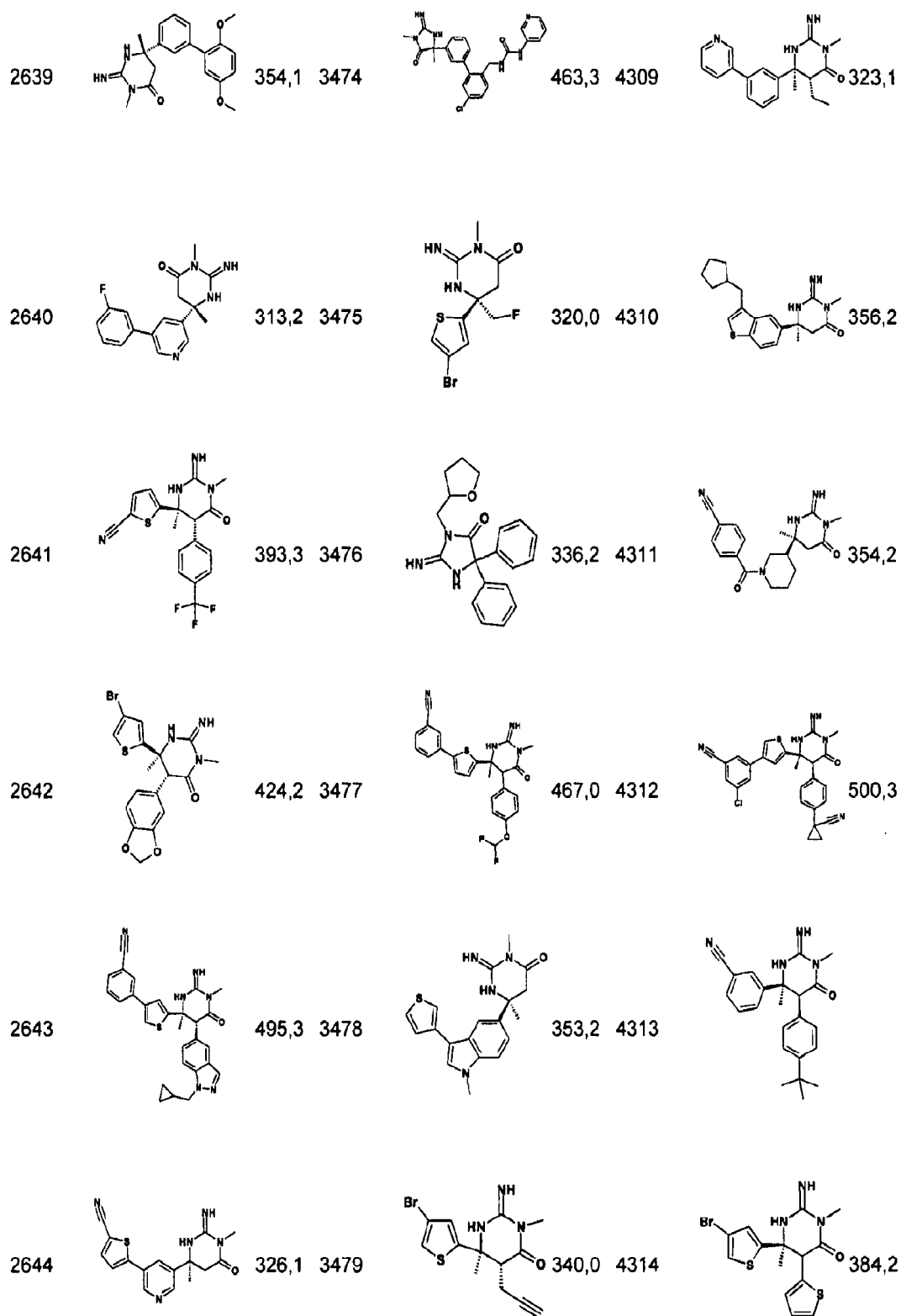


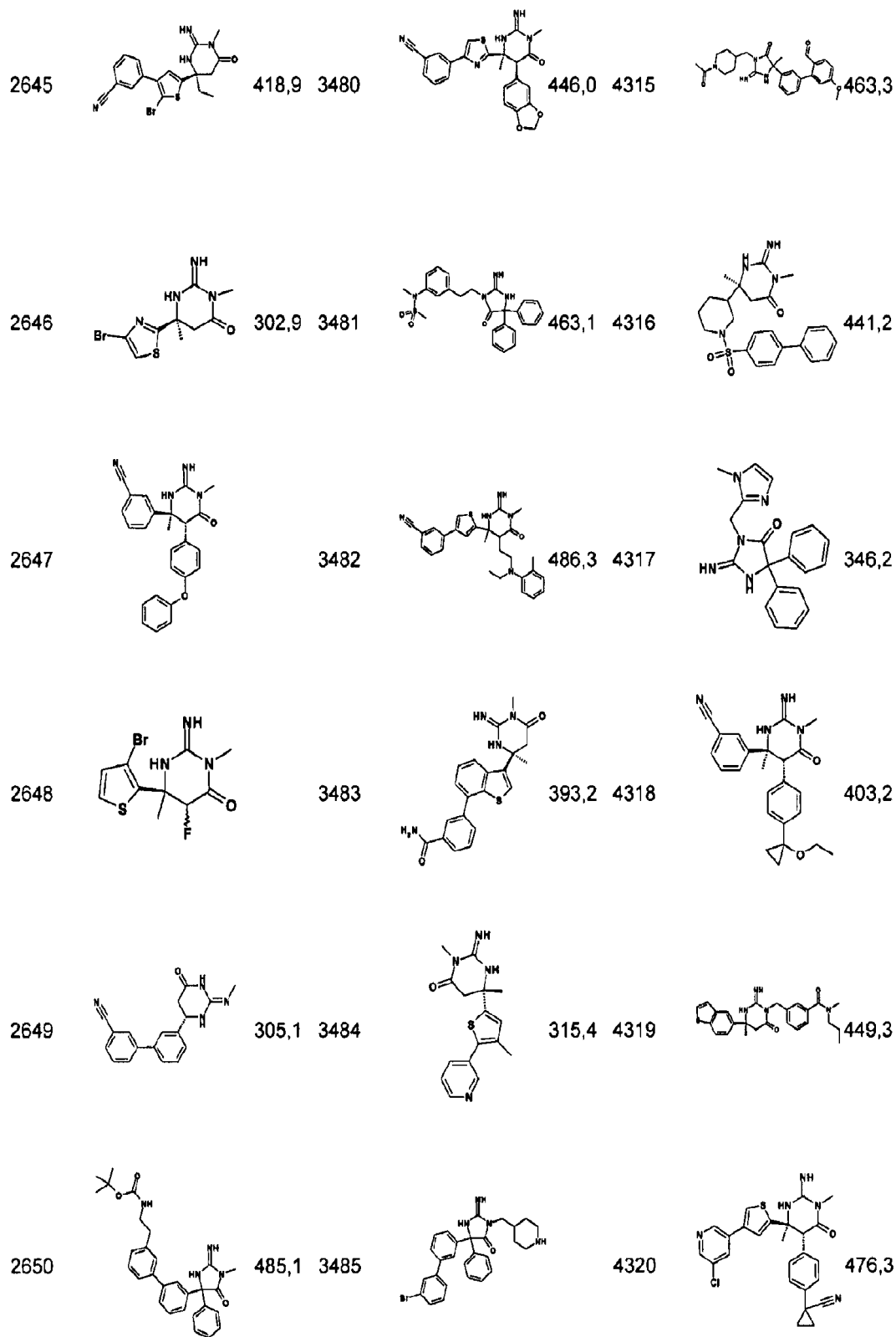


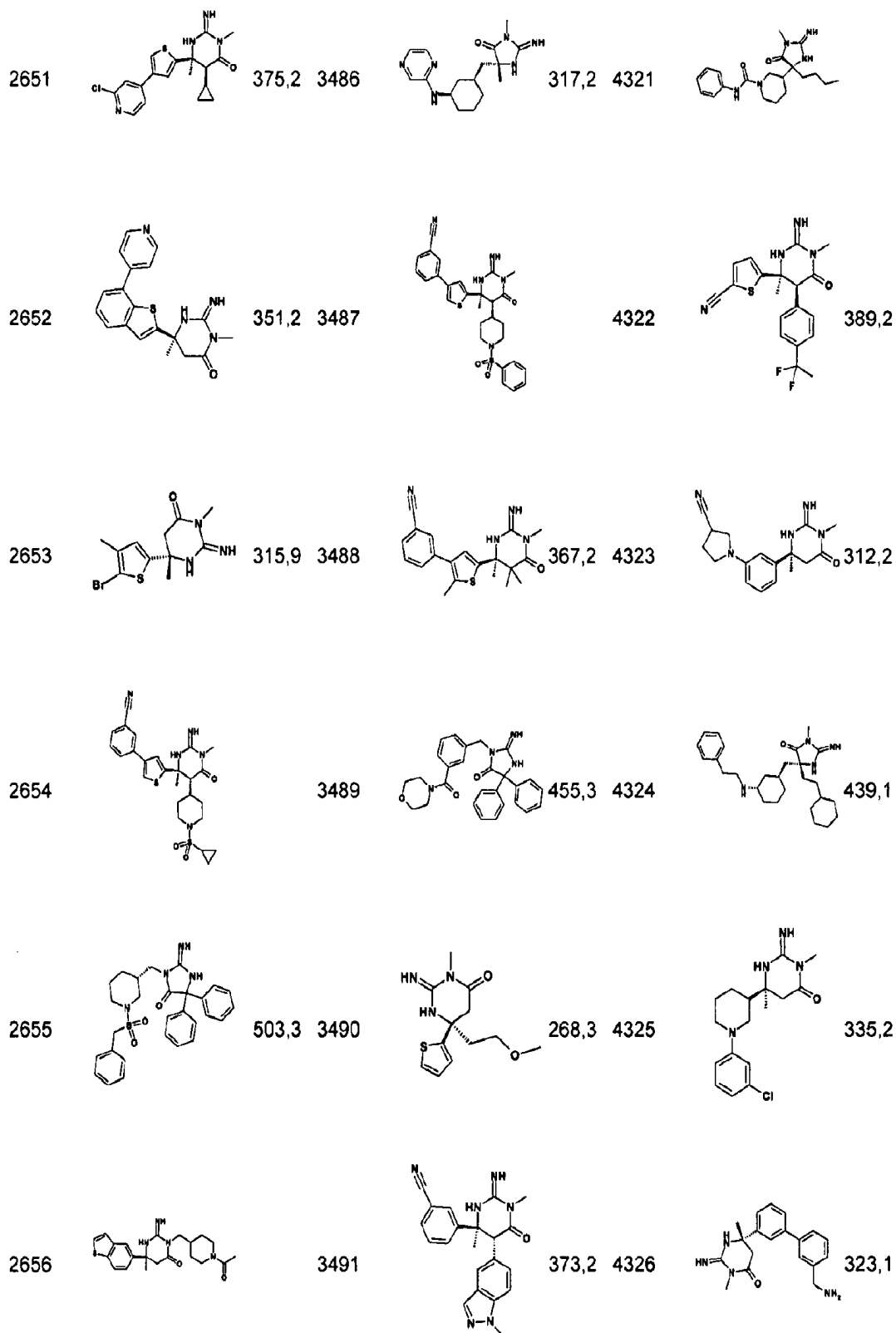


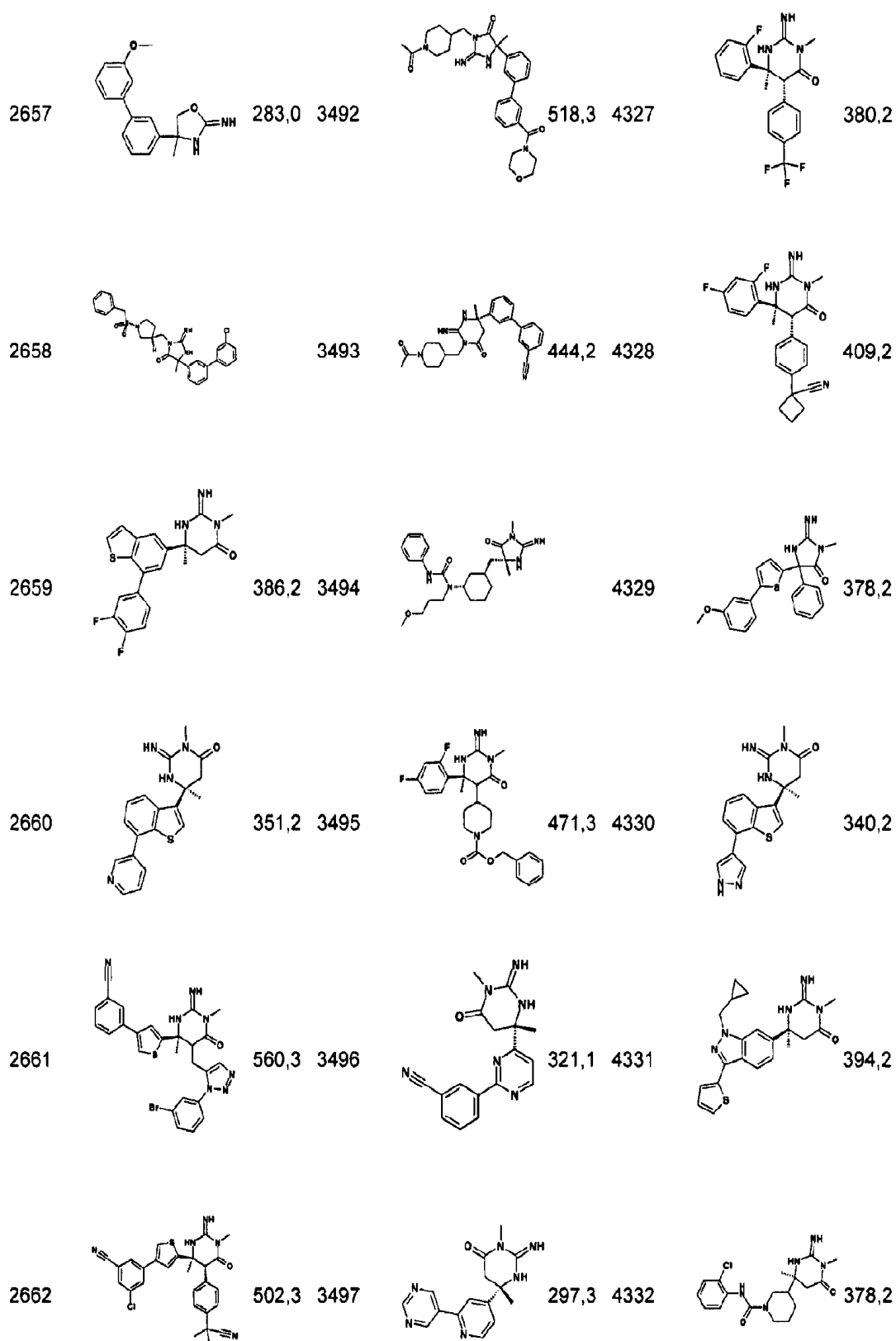


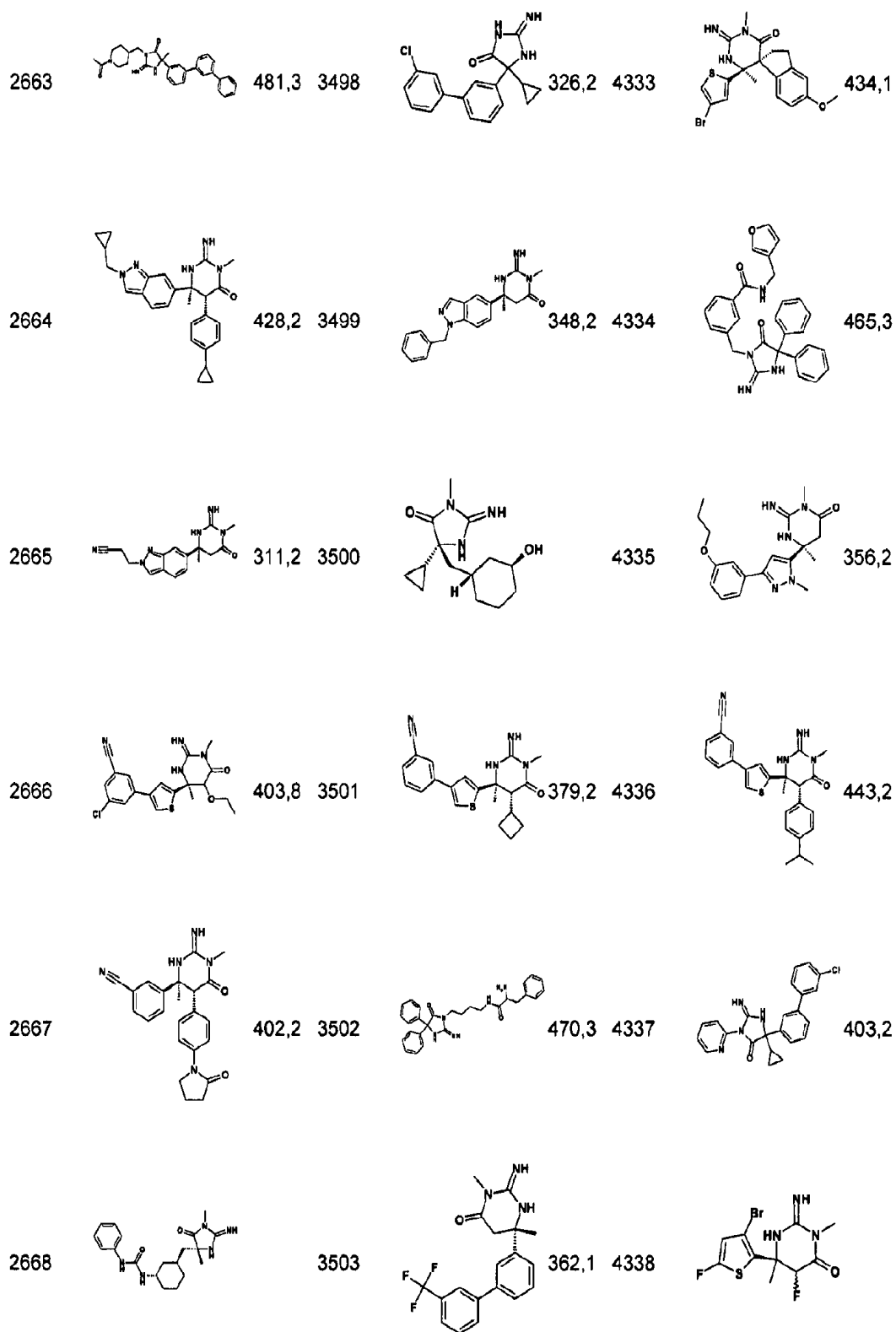


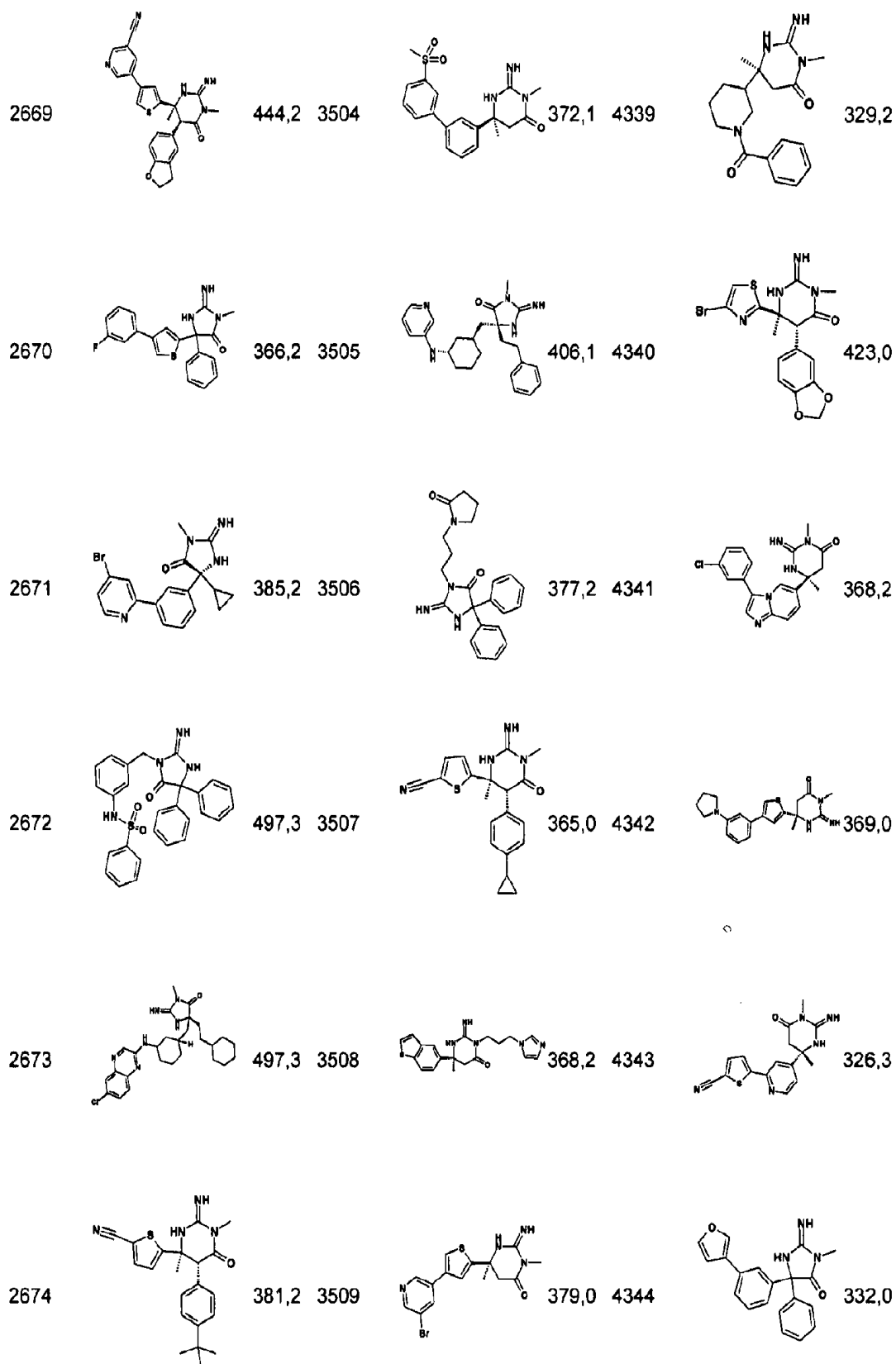


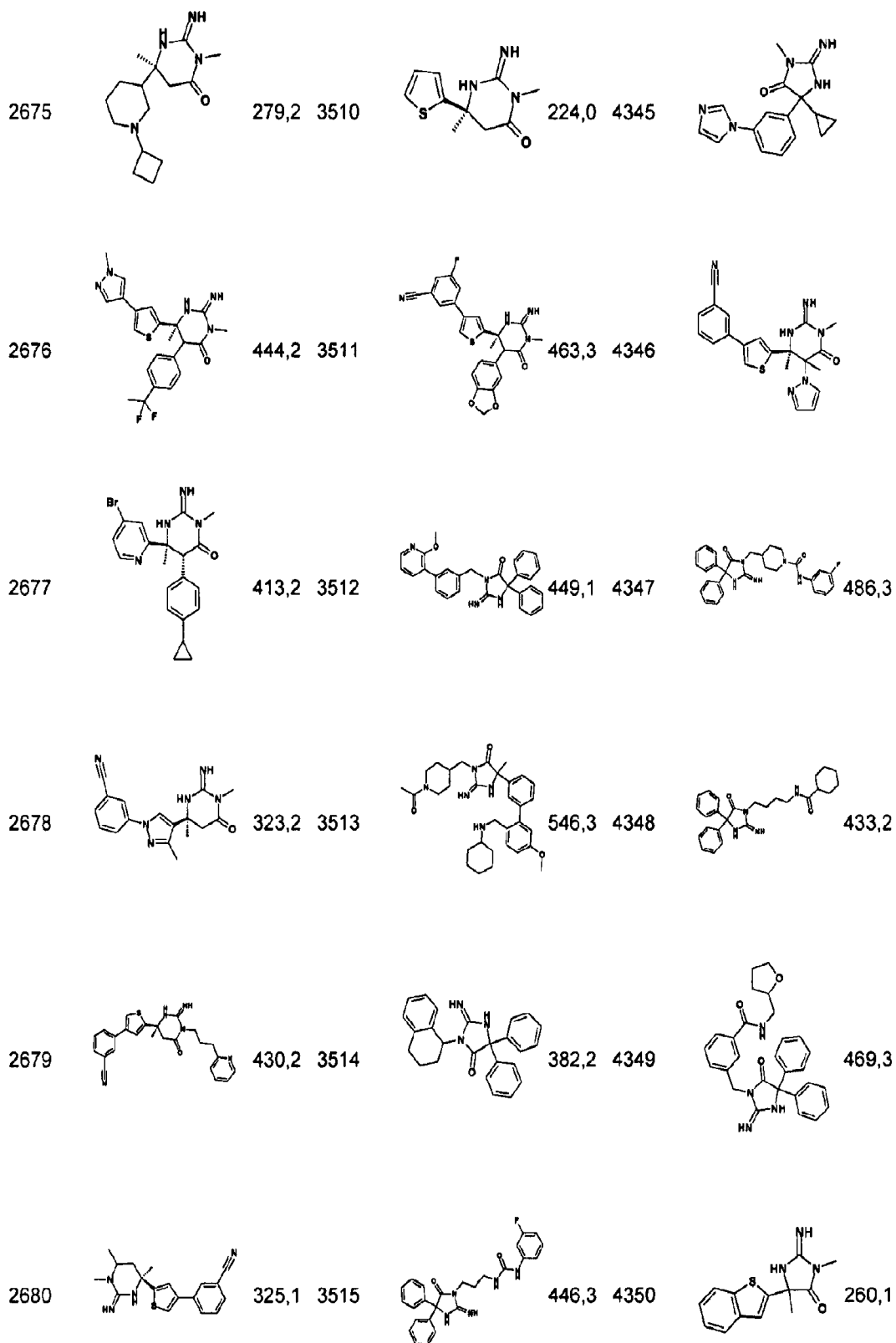


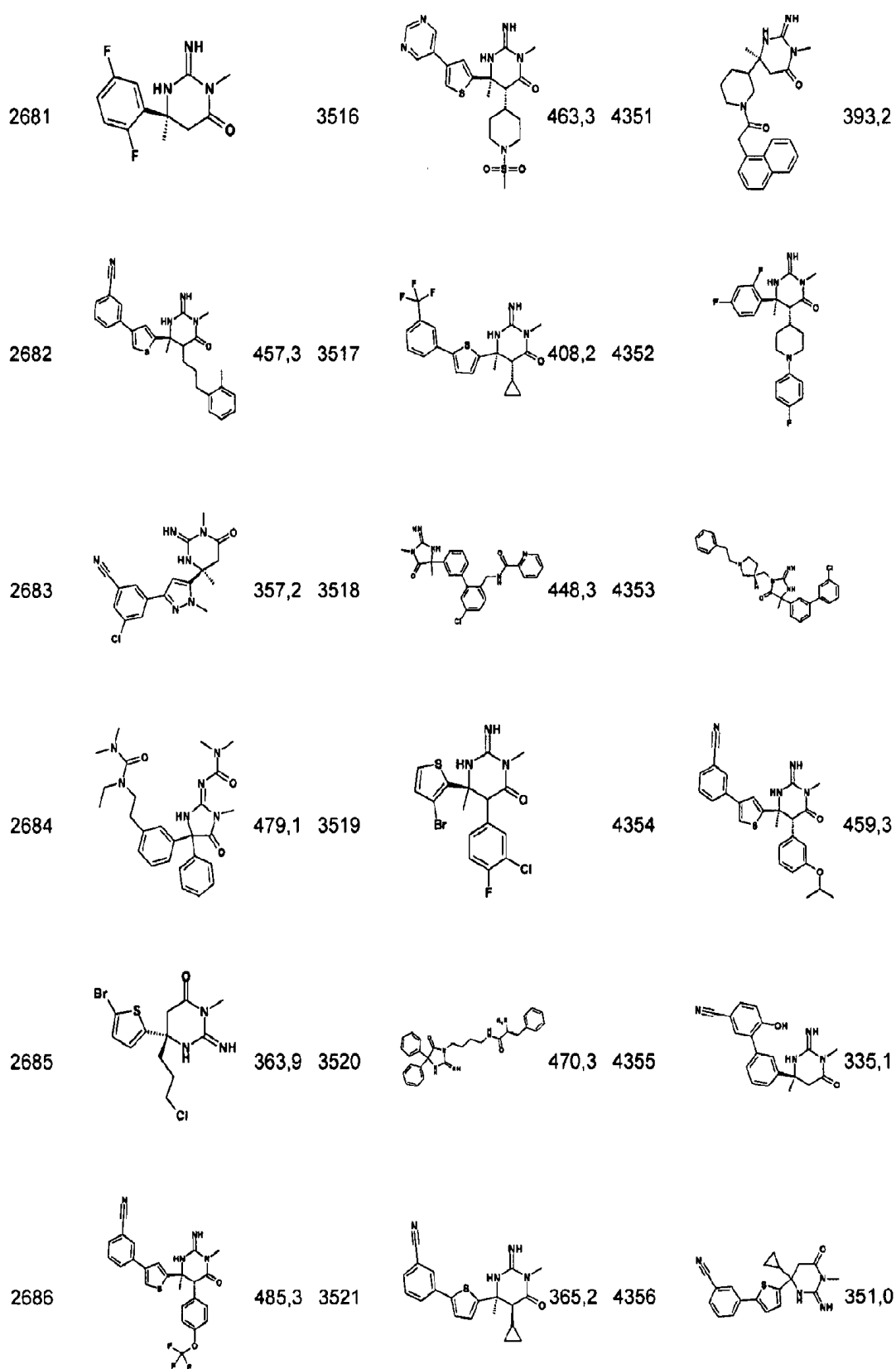


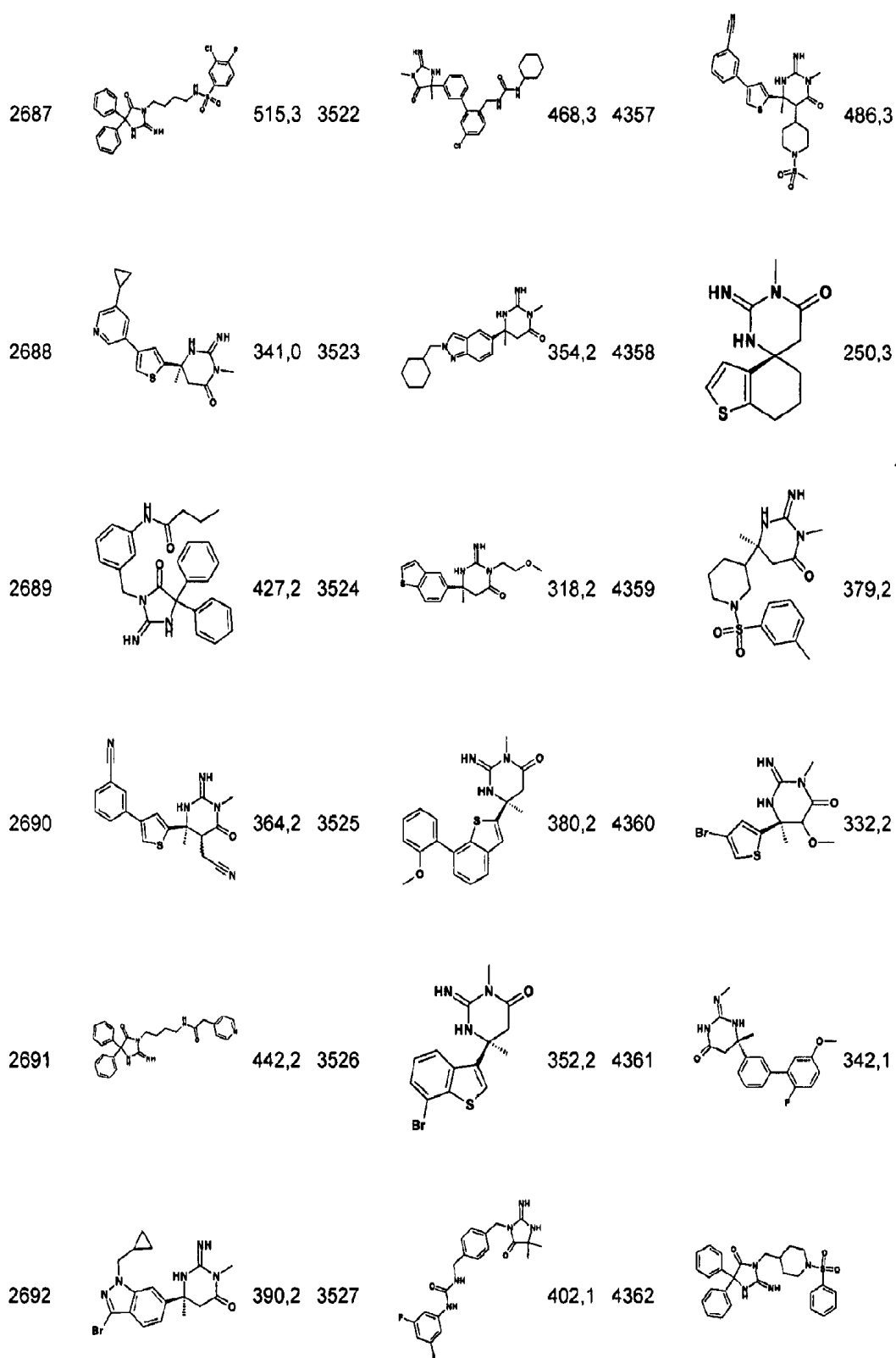


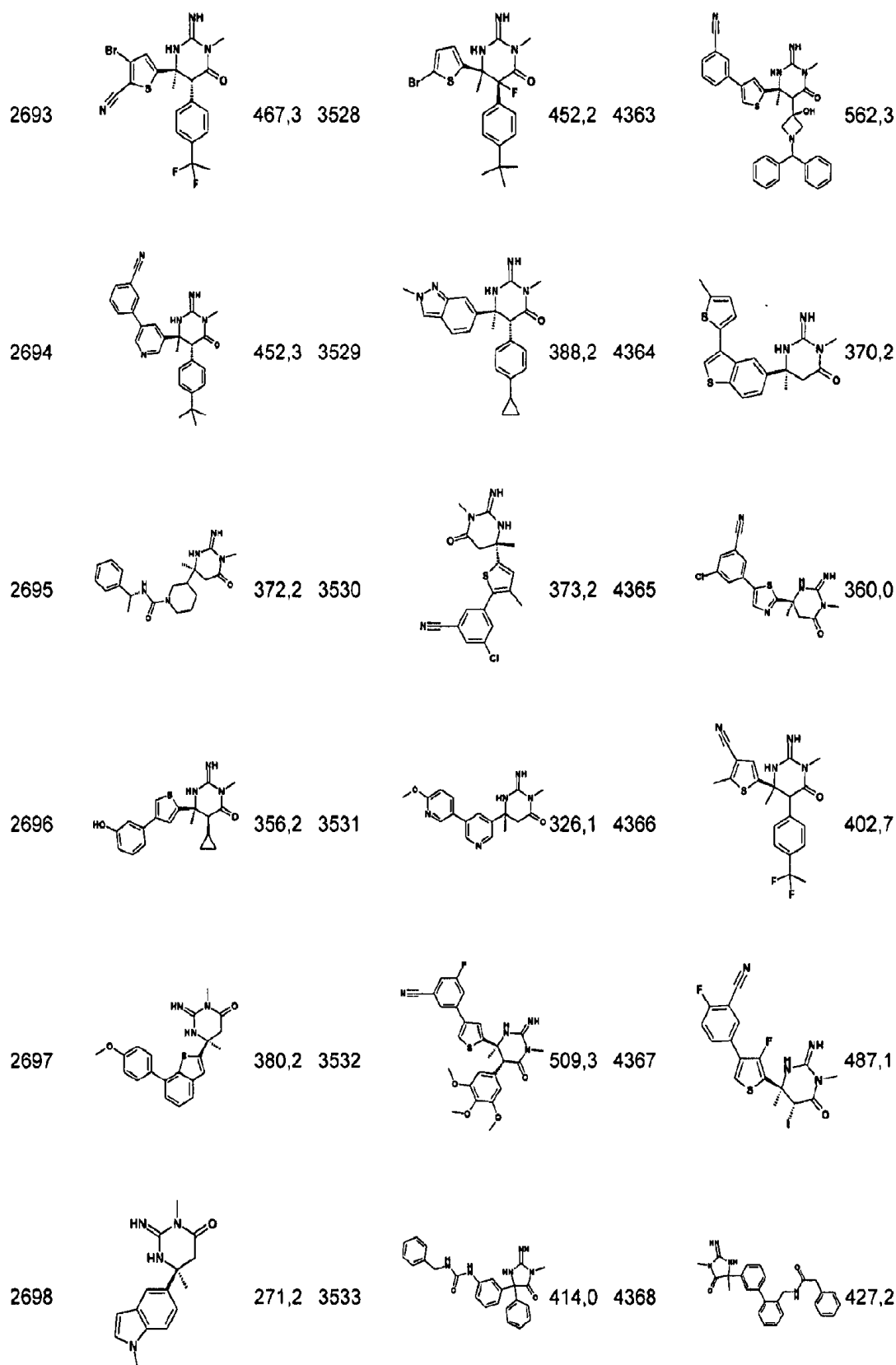


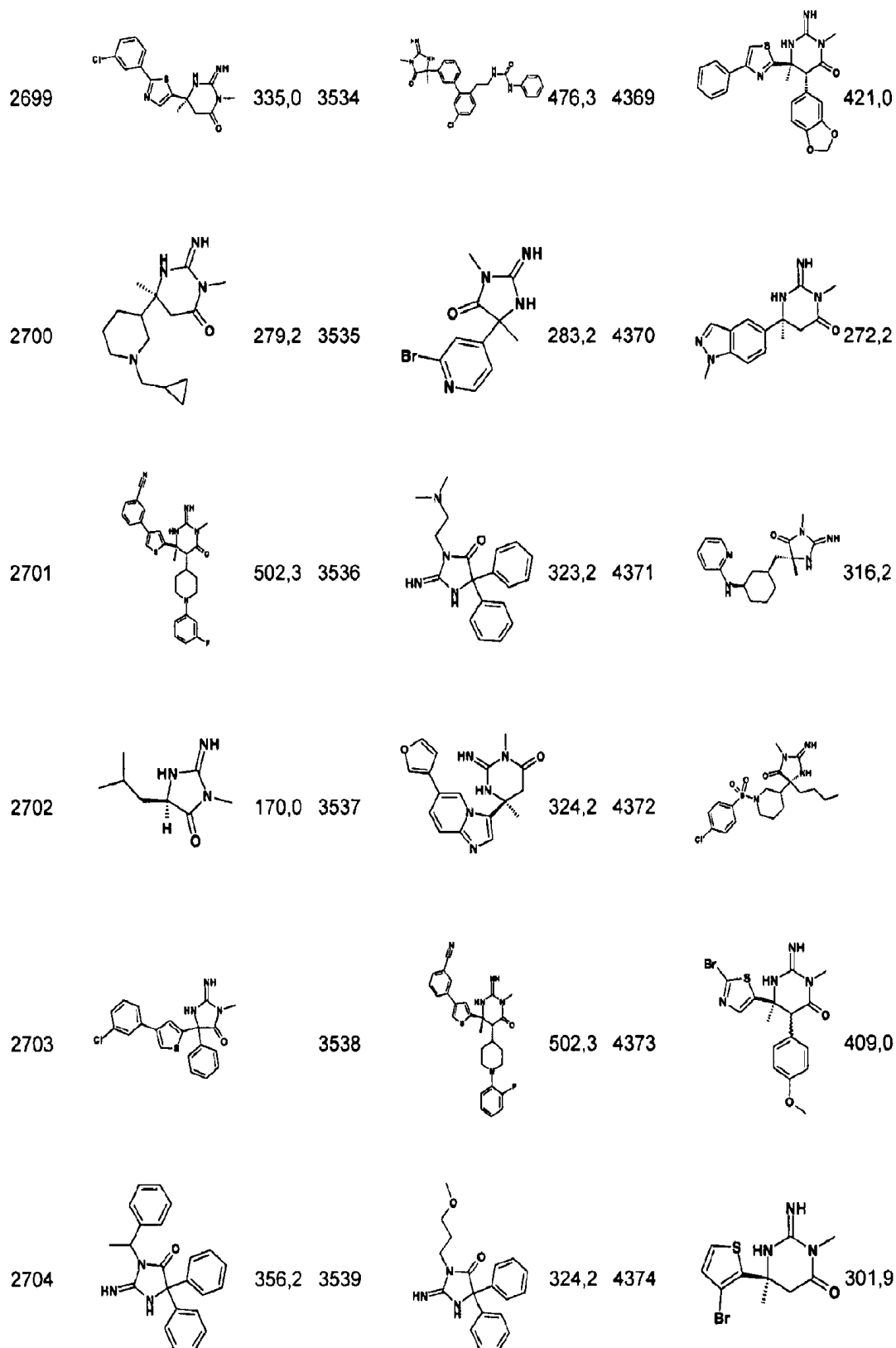


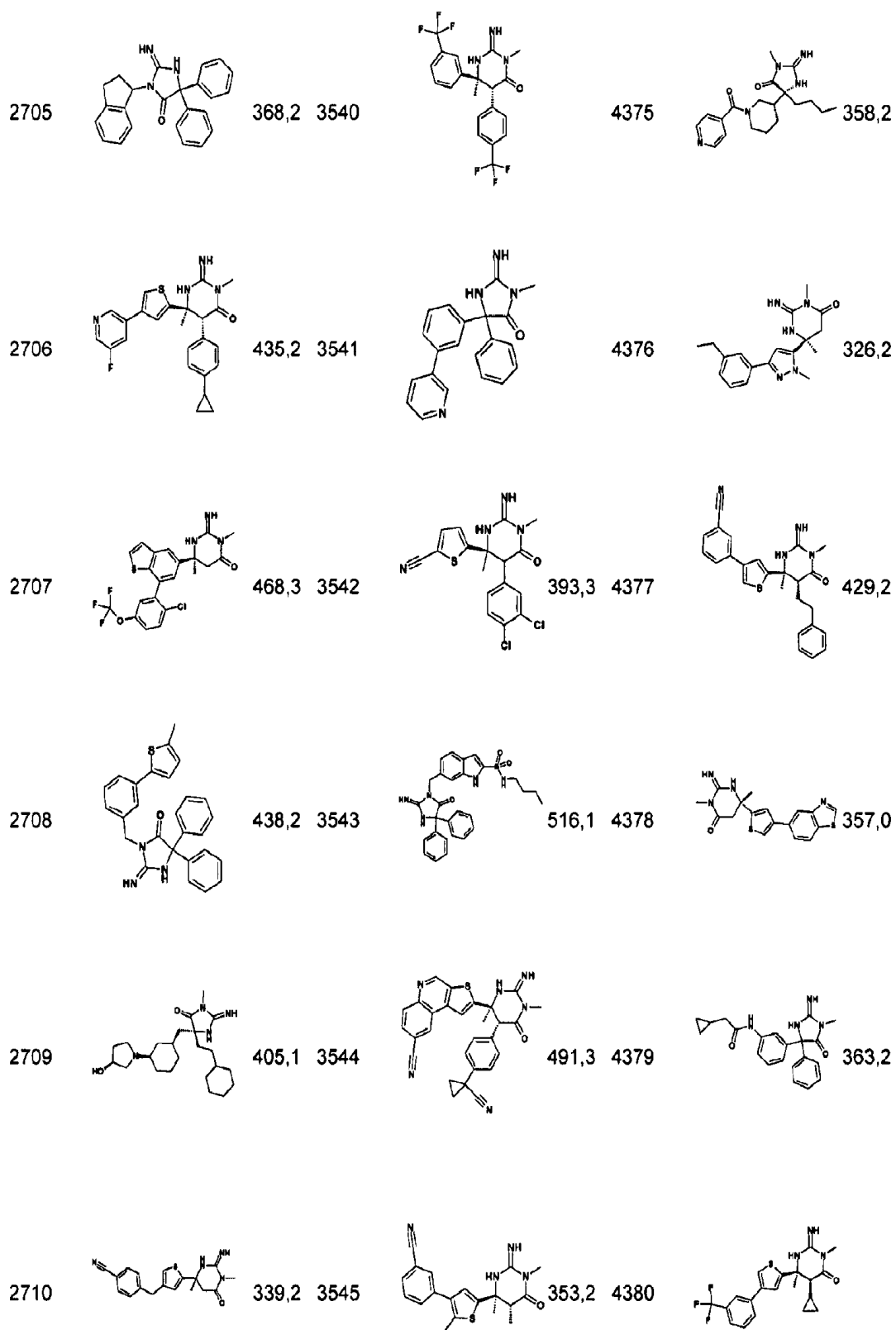


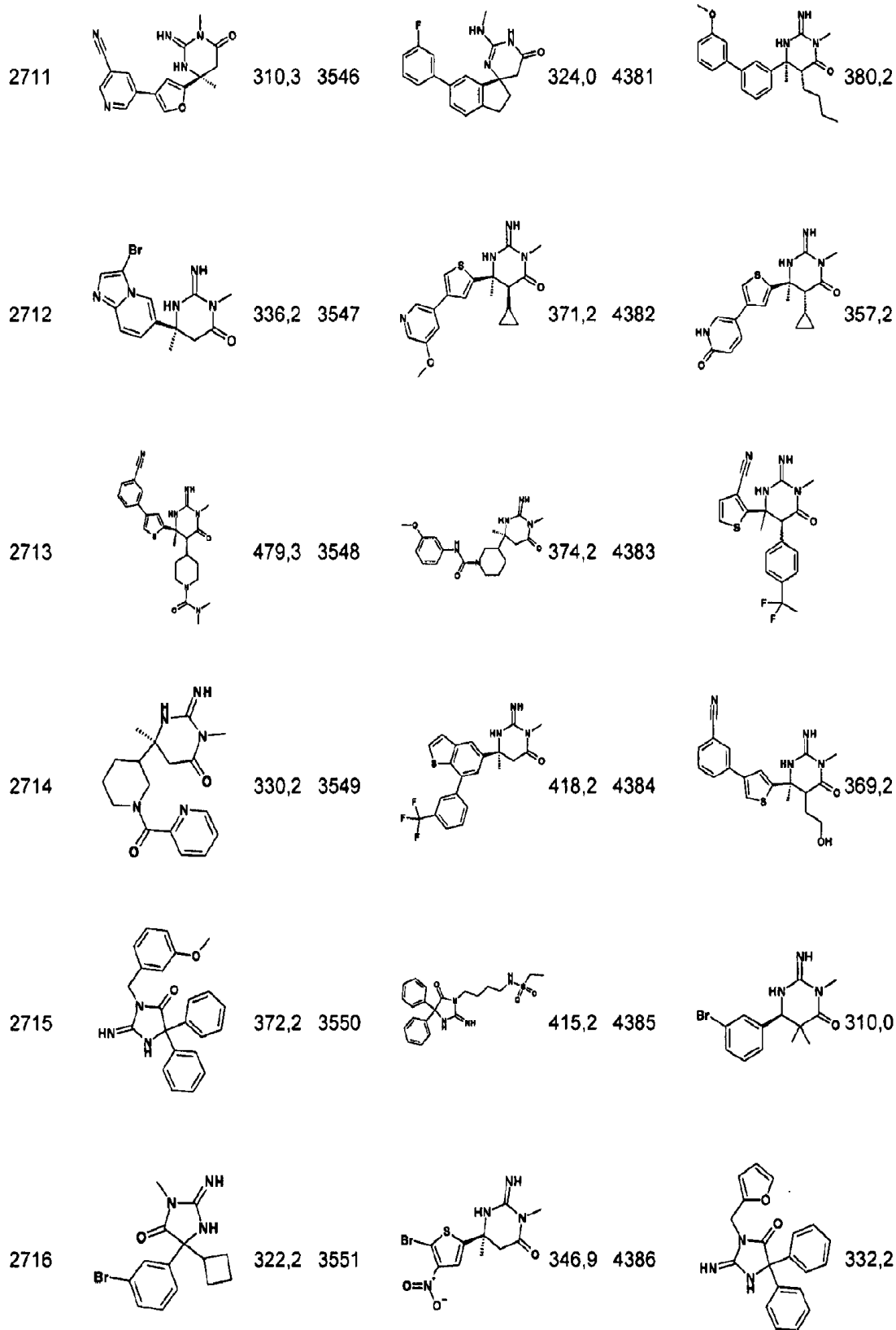


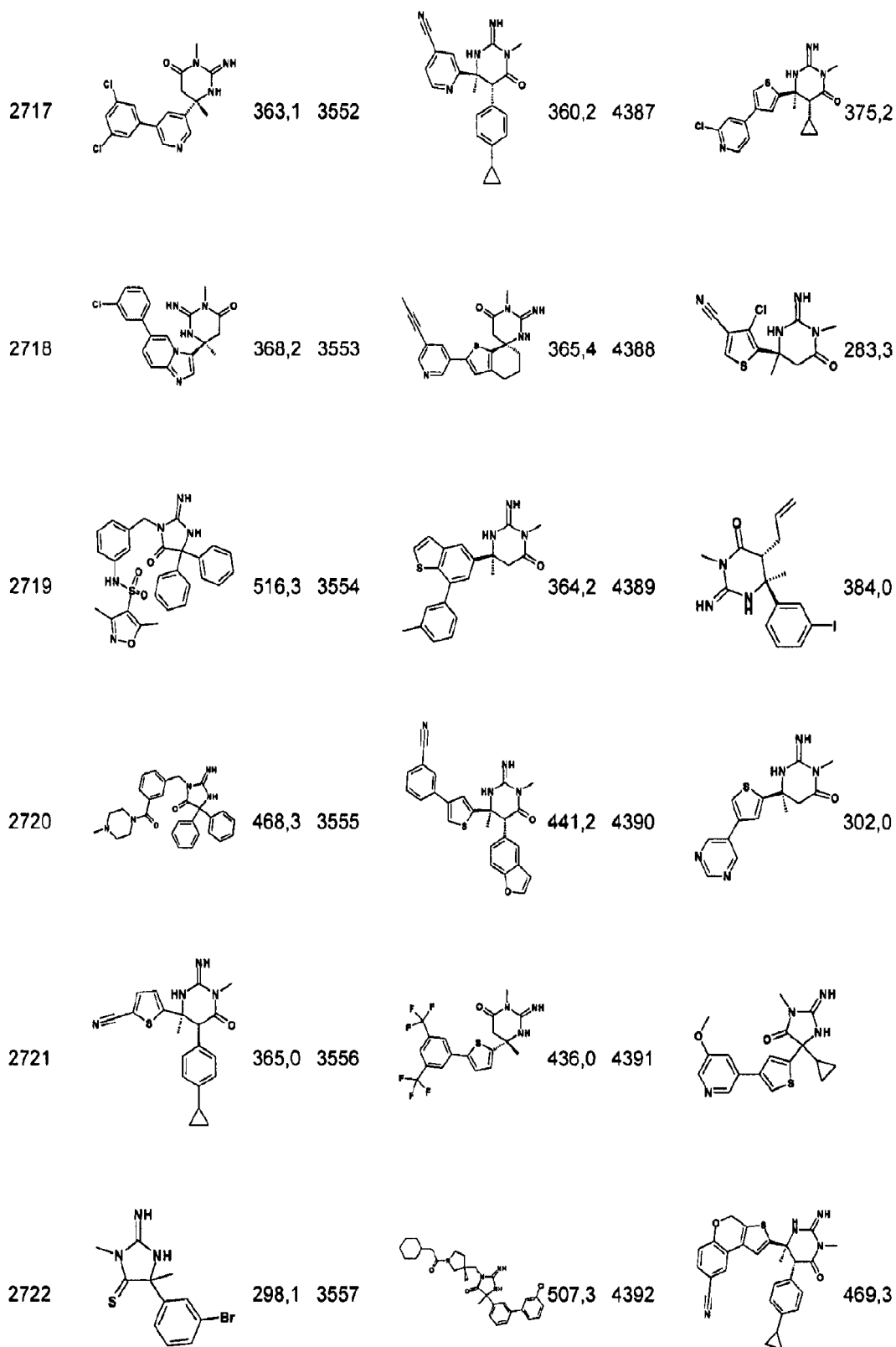


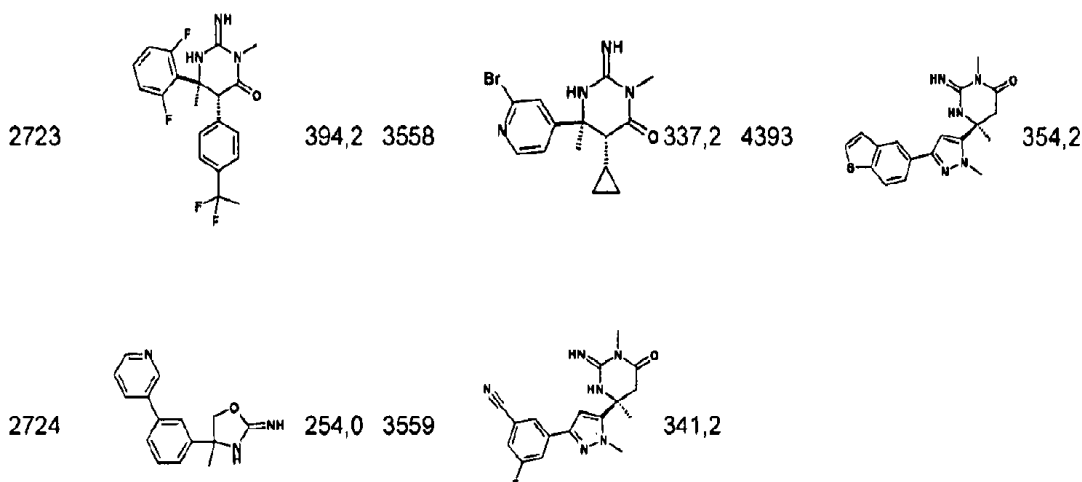












Ensayo FRET de la Catepsina D humana.

5 Este ensayo puede ejecutarse bien en formato continuo o bien de punto final. El sustrato usado a continuación se ha descrito (Y.Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). El sustrato y la enzima están disponibles en el mercado.

10 El ensayo se ejecuta a un volumen final de 30 μ l usando una placa negra Nunc de 384 pocillos. Se pre-incuban 8 concentraciones de compuesto con enzima durante 30 min a 37 °C seguido de la adición de sustrato con incubación continuada a 37 °C durante 45 min. La velocidad del aumento en la fluorescencia es lineal durante 1 h y se mide al final del periodo de incubación usando un lector de placas FLEX station de Molecular Devices. Las K_i se interpolan a partir de las IC_{50} usando un valor de K_m de 4 μ M y la concentración de sustrato de 2,5 μ M.

Reactivos

Na-Acetato pH 5

Brij-35 al 1 % a partir de solución madre al 10 % (Calbiochem)

DMSO

20 Catepsina D de hígado humano purificada (>95 %) (Athens Research & Technology n.º de Cat. 16-12-030104)
Sustrato peptídico (K_m = 4 μ M) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH₂ Bachem n.º de Cat. M-2455

La pepstatina se usa como un inhibidor control (K_i ~ 0,05 nM) y está disponible de Sigma.

Condiciones Finales del tampón de Ensayo

Acetato Na 100 mM pH 5,0

Brij-35 al 0,02 %

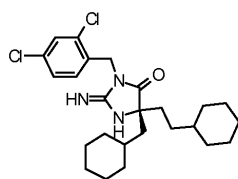
DMSO al 1 %

30 El compuesto se diluye a una concentración final 3x en tampón de ensayo que contiene DMSO al 3 %. Se añaden 10 μ l de tampón a 10 μ l de enzima 2,25 nM (3x) diluida en tampón de ensayo sin DMSO, se mezcla brevemente, se hace girar y se incuba a 37 °C durante 30 min. Se prepara sustrato 3x (7,75 μ M) en tampón de ensayo 1x sin DMSO. Se añaden 10 μ l de sustrato a cada pocillo, se mezcla y se hace girar brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se incuban a 37 °C durante 45 min y se leen en un lector de placas de fluorescencia compatible con 384 usando un Ex 328 nm y Em 393 nm.

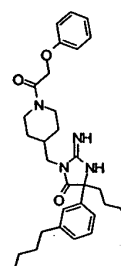
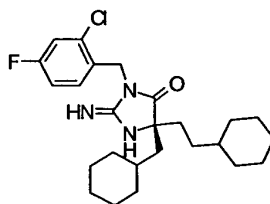
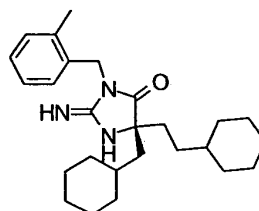
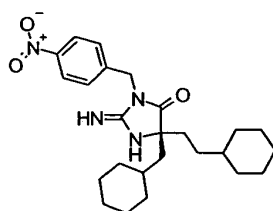
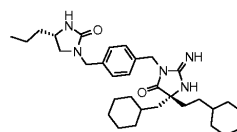
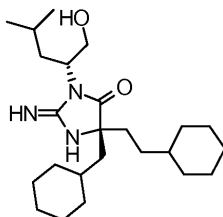
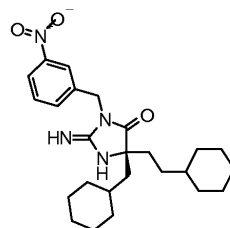
40 Los compuestos de la presente divulgación muestran intervalos de datos K_i de hCatD de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 nM, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 nM más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 75 nM.

Lo siguiente son ejemplos de compuestos que muestran datos de K_i de hCatD por debajo de 75 nM.

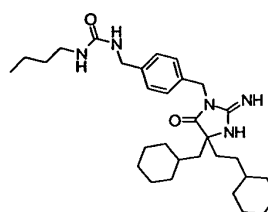
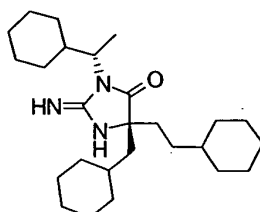
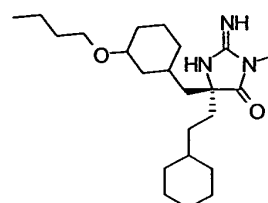
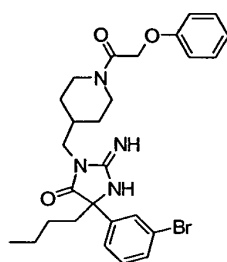
estructura

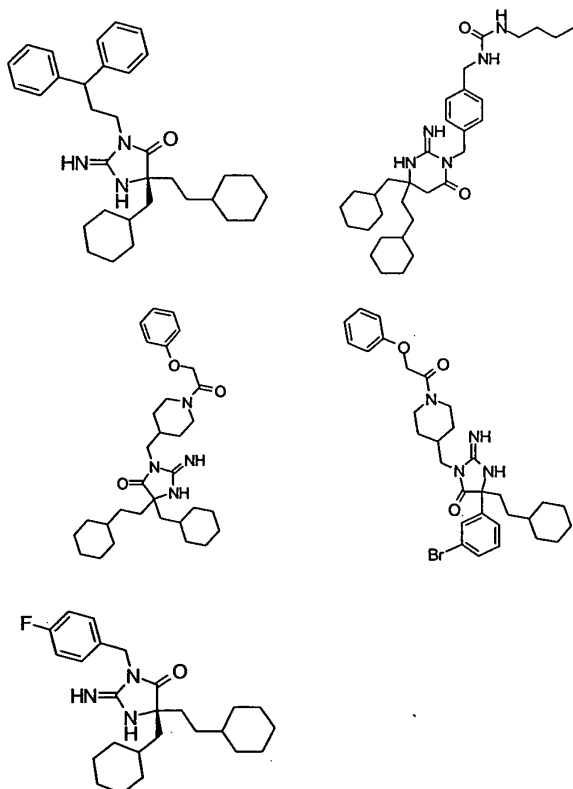


estructura

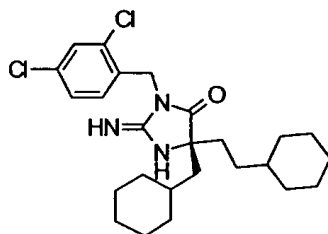


5





5 El siguiente compuesto



10 tiene un valor de K_i de hCat D de 0,45 nM.

10 Clonación de BACE-1, Expresión y Purificación de Proteínas.

Una forma soluble predicha de BACE1 humana (sBACE1, que corresponde a los aminoácidos 1-454) se generó a partir del ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 humano de longitud completa en una construcción de pCADN4/mycHisA; Universidad de Toronto) por PCR usando el kit de PCR ADNc Advantage-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Un fragmento HindIII/PmeI de pCADN4-SBACE myc/His se dejó con extremos romos usando Klenow y se subclonó en el sitio Stu I de pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Se generó un bácmido recombinante sBACE1mycHi9s por transposición en células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción del bácmido sBACE1mycHi9s se transfeció en células sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) para generar baculovirus recombinantes. Las células sf9 se hicieron crecer en medio SF 900-II (Invitrogen) suplementado con FBS inactivado por calor al 3 % y una solución de penicilina/estreptomicina 0,5X (Invitrogen). Se usaron cinco mililitros de virus sBACEmyc/His purificados en placa de alto título para infectar 1 l de células sf9 creciendo logarítmicamente durante 72 horas. Las células intactas se sedimentaron por centrifugación a 3000 xg durante 15 min. El sobrenadante, que contenía sBACE1 secretado, se recogió y se diluyó al 50 % v/v con HEPES 100 mM, pH 8,0. El medio diluido se cargó en una columna de Q-sefarosa. La columna de Q-sefarosa se lavó con Tampón A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

Las proteínas se eluyeron de la columna de Q-sefarosa con Tampón B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos de proteína de la columna de Q-sefarosa se recogieron y se cargaron en una columna de agarosa Ni-NTA. La columna Ni-NTA se lavó después con Tampón C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Las proteínas unidas se eluyeron después con Tampón D (Tampón C + imidazol 250 mM). Las fracciones proteicas pico según se

determinan por el Ensayo de Bradford (Biorad, CA) se concentraron usando un concentrador Centricon 30 (Millipore). La pureza de sBACE1 se estimó ser ~90 % como se evalúa por SDS-PAGE y tinción de Azul Commassie. La secuenciación N-terminal indicó que más del 90 % del sBACE1 purificado contenía el prodominio; por lo tanto esta proteína se denomina sproBACE1.

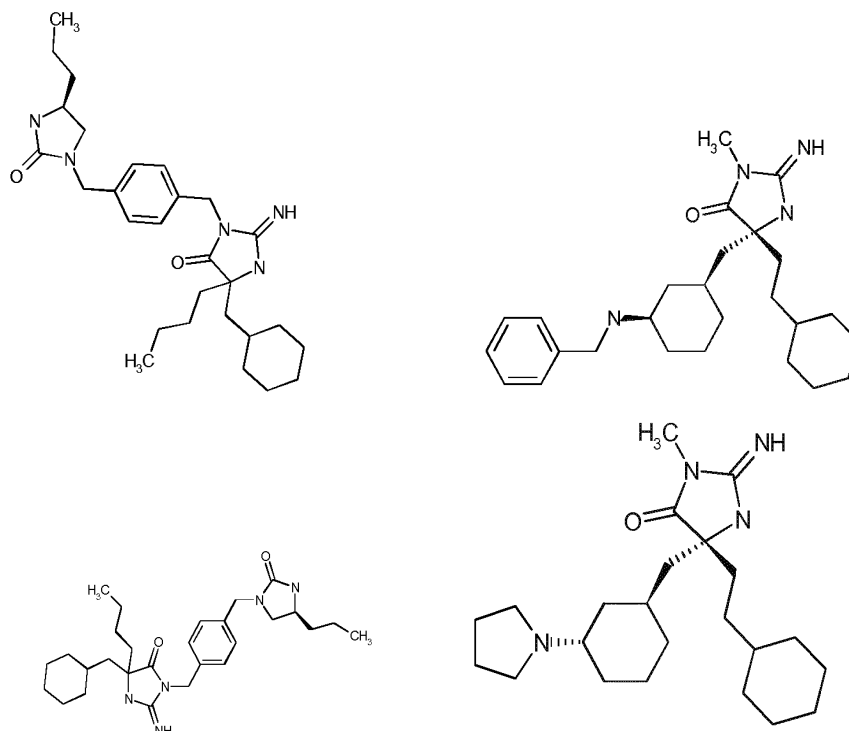
Ensayo de hidrólisis peptídica.

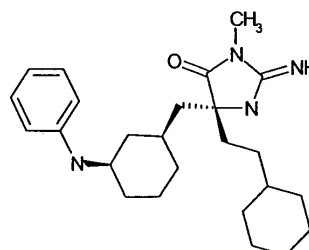
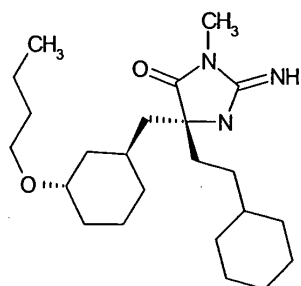
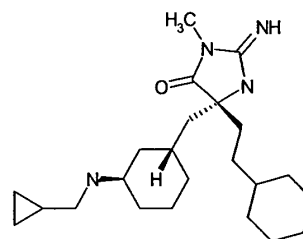
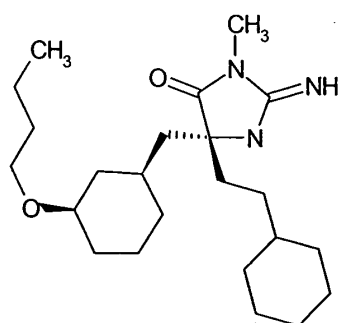
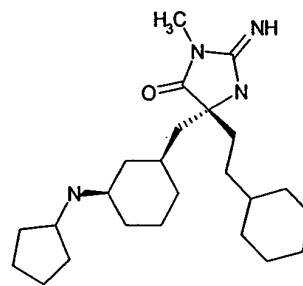
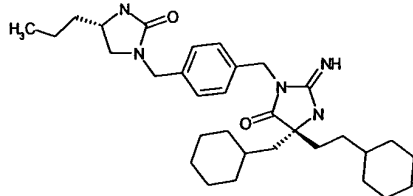
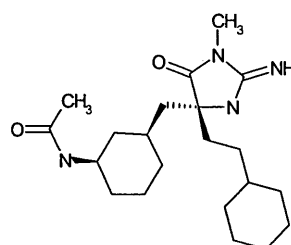
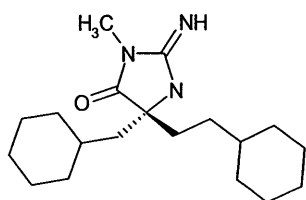
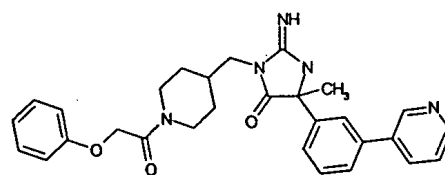
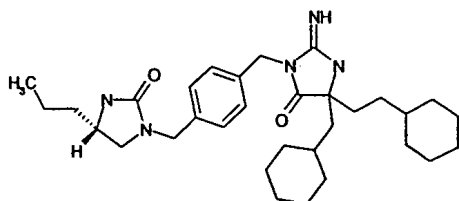
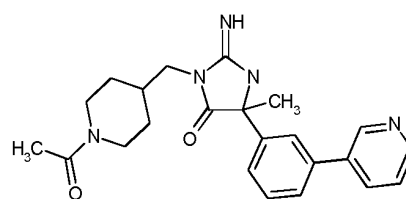
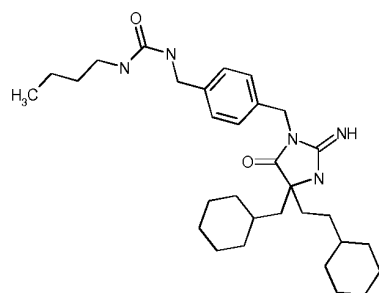
El inhibidor, sustrato APPsw marcado con EuK-biotina 25 nM (Euk-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; Cis-Bio International, Francia), péptido APPsw sin marcar 5 μ M (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sproBACE1 7 nM, PIPES 20 mM pH 5,0, Brij-35 al 0,1 % (grado de proteínas, Calbiochem,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

Las determinaciones de IC₅₀ para los inhibidores, (I), se determinaron midiendo el cambio en porcentaje de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido por la fluorescencia relativa a 620 nm (relación 665/620), en presencia de concentraciones que varían de I y una concentración fija de enzima y sustrato. El análisis de regresión no lineal de estos datos se realizó usando el software GraphPad Prism 3.0 seleccionando una ecuación logística de cuatro parámetros, que permite una pendiente variable. $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill})})$; X es el logaritmo de la concentración de I, Y es el cambio en porcentaje en la relación e Y empieza en la parte inferior y va hacia la parte superior con una forma sigmoidea.

Los compuestos de la presente divulgación tienen un intervalo IC₅₀ de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 μ M, preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 μ M, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20 μ M.

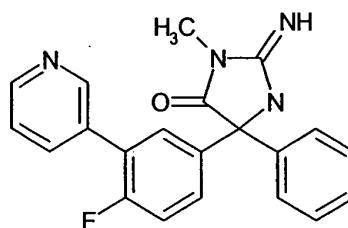
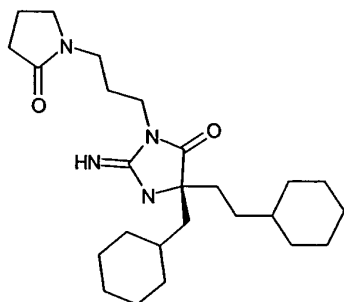
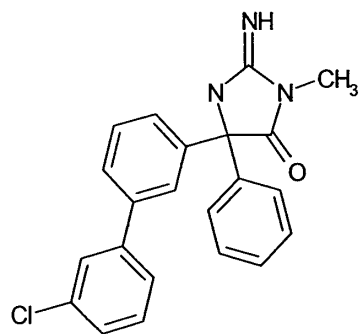
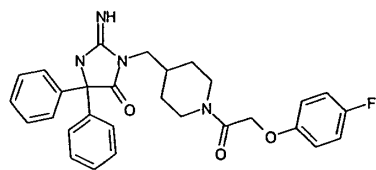
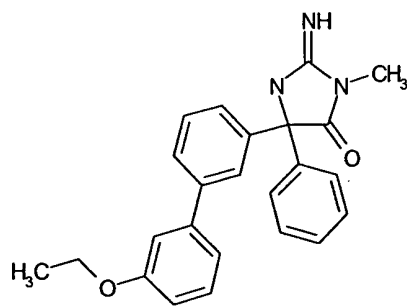
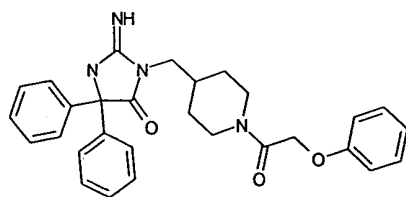
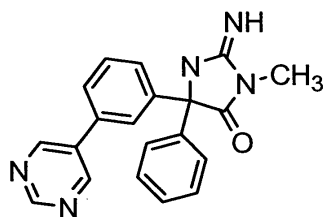
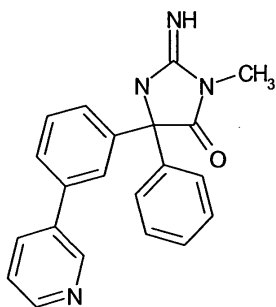
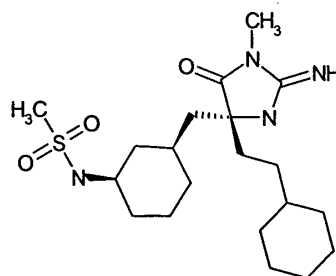
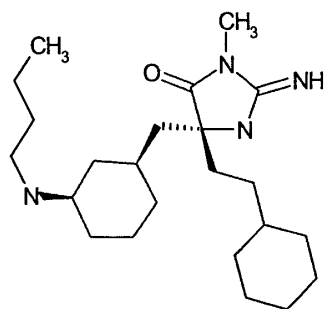
Los ejemplos de los compuestos con IC₅₀ de BACE humana < 1 μ M se listan a continuación:





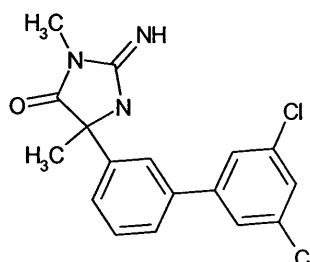
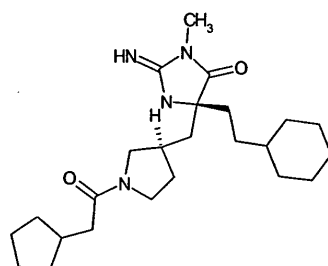
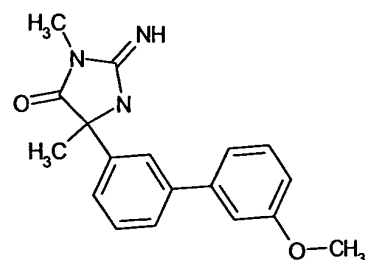
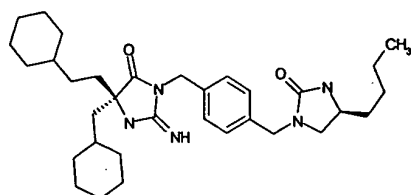
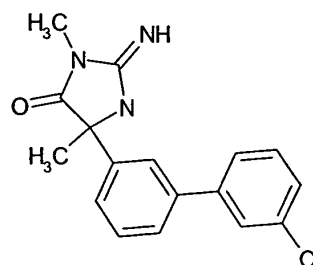
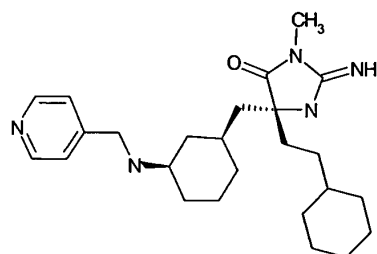
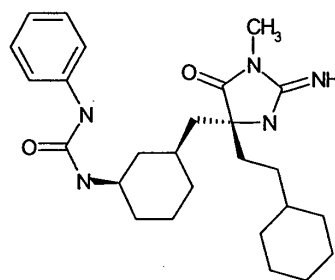
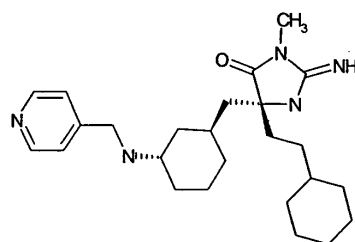
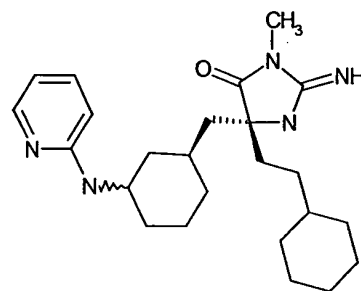
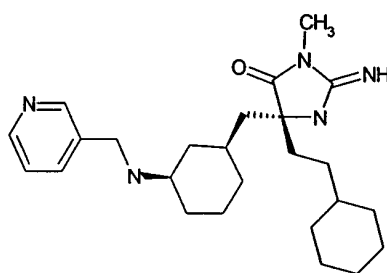
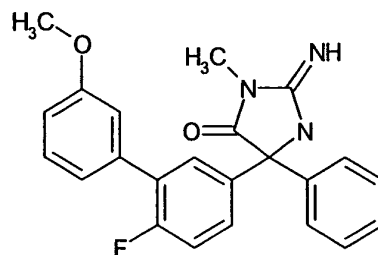
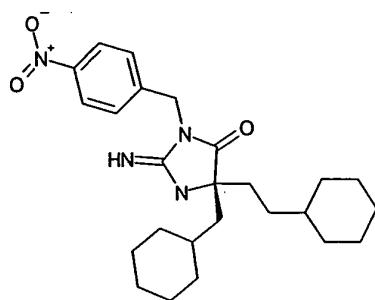
5

10



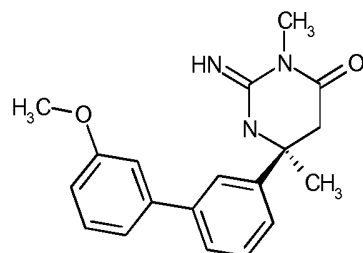
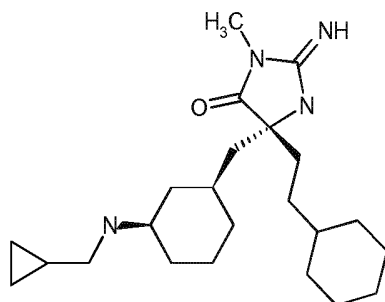
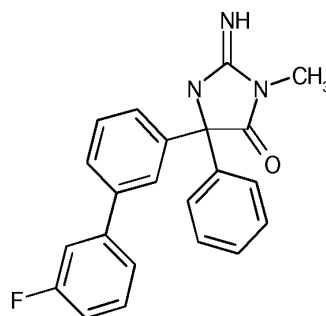
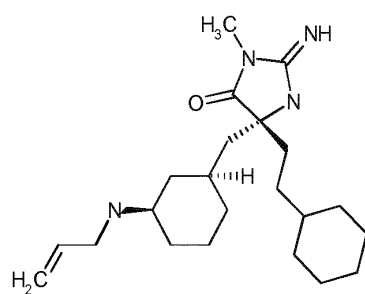
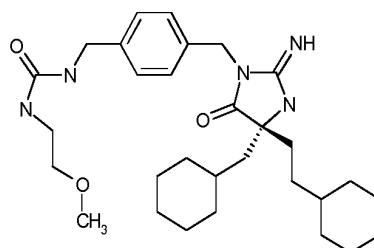
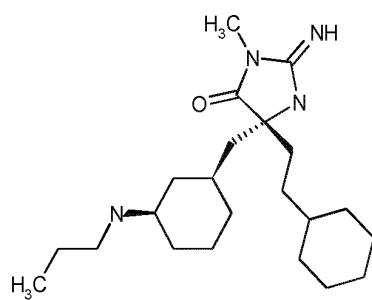
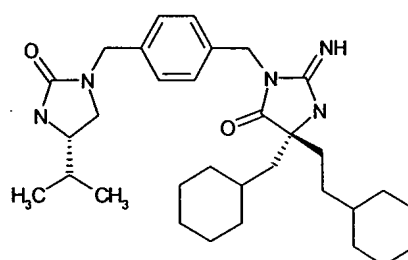
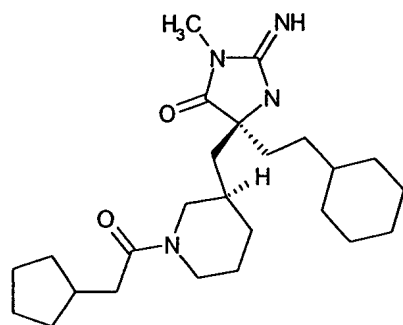
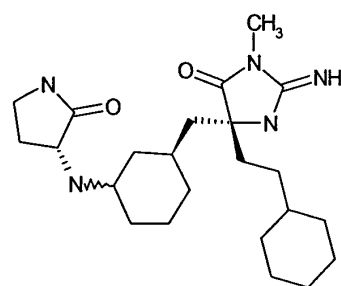
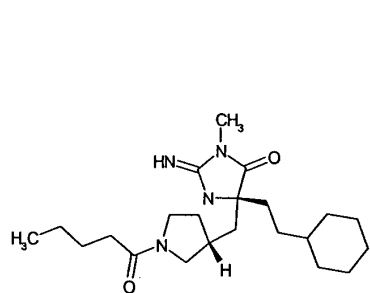
5

10



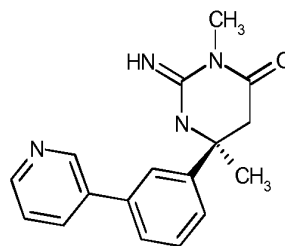
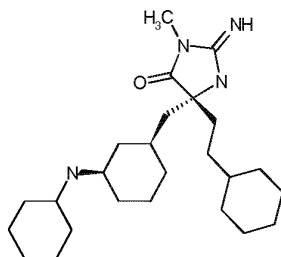
5

10



5

10



Los siguientes compuestos a continuación se nombraron con el programa de generación de nombre CAS: ACD/Labs Versión 6.0; (Advanced Chemistry Development, Inc./110 Calle Yonge/14ª planta/Toronto, Ontario, Canadá M5C 1T4). Los ejemplos de compuestos con una Ki BACE-1 menor de 5 micromolar (μM) se listan a continuación. De estos compuestos los compuestos números 3659 y 3986 son compuestos de la presente invención:

4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-2-imino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-[5-[5-[(E)-3-(4-FLUOROFENIL)-2-PROPENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO

3'-(4(R)-CICLOPROPIL-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)-4-FLUORO[1,1'-BIFENIL]-3-CARBONITRILO

3-CIANO-N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]BENCENOSULFONAMIDA (RACÉMICO)

N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]CICLOPROPANACETAMIDA (RACÉMICO)

5-[4-(3-CLOROFENIL)-2-TIENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA

PIPERIDINA, 1-(3-AMINO-1-OXOPROPIL)-4-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-2-IMINO-5-METIL-5-[3-(3-PIRIDINIL)FENIL]-3-[[3-(TETRAHIDRO-1,1-DIÓXIDO-2H-1,2-TIAZIN-2-IL)FENIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)

5(R)-[3-(5-CLORO-3-PIRIDINIL)FENIL]-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA

N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]METANOSULFONAMIDA

5-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]BENZO[b]TIEN-3-IL]-2-TIOFENCARBONITRILO

2-IMINO-5-[3-(5-METOXI-3-PIRIDINIL)FENIL]-5-METIL-3-[[5-OXO-1-(FENILMETIL)-3-PIRROLIDINIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA

urea, N-[[5-cloro-3'-(2-imino-1,4-dimetil-5-oxo-4-imidazolidinil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(4-clorofenil)-5-(3-BROMOFENIL)-2-IMINO-3-METIL-5-(1-METILCICLOPROPIL)-4-IMIDAZOLIDINONA

5(R)-ETILTETRAHIDRO-2-IMINO-6(S)-[3'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA

3-[2-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-4-TIAZOLIL]BENZONITRILO

-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S),5(R)-TRIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO

TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-4(1H)-PIRIMIDINONA

TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-(2-METIL-2H-INDAZOL-5-IL)-4(1H)-PIRIMIDINONA (ISÓMERO 2)

1-piperidinacarboxamida, N-(3-fluorofenil)-4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-3-[5-(TETRAHIDRO-3-IMINO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-5-IL)-3-TIENIL]BENZONITRILO

3-[2-ETIL-5-(5(R)-ETILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO

3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1-(METILSULFONIL)PIRROLIDINA

1-(3-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)FENIL]-3-PIRROLIDINACARBONITRILO

- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[3-(1-PIPERIDINIL)FENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-5-[[3(R)-[(2-OXO-3(S)-PIRROLIDINIL)AMINO]-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5
- 5(R)-[3-(5-BROMO-3-PIRIDINIL)FENIL]-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 6(S)-[3-(5-BENZOTIAZOLIL)FENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 10
- 2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-N,N-DIPROPIL-1-IMIDAZOLIDINEPENTANAMIDA
- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-METIL-5-[3-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-2-TIENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 15
- 6(S)-[7-(6-FLUORO-3-PIRIDINIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 5-[1'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-(1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 20
- 6(S)-[7-(3-FLUOROFENIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-(2-naftalenilsulfonil)-piperidina, 1-(etilsulfonil)-4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-
- 25
- 5(R)-[3-(4-BROMO-2-PIRIDINIL)FENIL]-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-2-METILBENZONITRILO
- 30
- 5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]-1,3-BENCENODICARBONITRILO
- 6(S)-[4-BROMO-5-(5-BROMO-3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 35
- 2-FLUORO-5-[4-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]BENZONITRILO
- 6(S)-(2,4-DIFLUOROFENIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 40
- 5-[3-[(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO]FENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 1-ACETIL-4-[[2-IMINO-4-[5'-METOXI-2'-[(FENILAMINO)METIL][1,1'-BIFENIL]-3-IL]-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 45
- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[7-(4-PIRIDINIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- PIPERIDINA, 3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-1-(1-OXOBUTIL)-, (3S)-
- 6(S)-[3-(2-CICLOPROPILETIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 50
- PIPERIDINA, 1-ACETIL-3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-, (3S)-
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-4-PIRIDAZINACARBOXAMIDA
- 55
- 2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-5-[4-(3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]-2-TIOFENSULFONAMIDA (RACÉMICO)
- 60
- 6(S)-[3-(3-BROMOFENIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,5,5,6-TETRAMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 6(S)-(1,3-DIMETIL-1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOL-5-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 65
- 6(S)-[4-(3-CLOROFENIL)-2-PIRIDINIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 2-IMINO-3-[(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)METIL]-5,5-DIFENIL-4-IMIDAZOLIDINONA

- 6(S)-[4-(3-ETOXI-5-FLUOROFENIL)-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 2-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-5-METOXI-1,4-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO (ENANTIÓMERO C)
- 5 5(R)-[[3(R)-(CICLOHEXILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-5-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-5-[4-(5-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 10 6(S)-[3-(3-BROMOFENIL)-5-ISOTIAZOLIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-(3-PIRIDINIL)-2-TIAZOLIL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 15 4-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]BENZOIL]MORFOLINA
- 5-[5-FLUORO-3'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 20 TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-[3-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-2-PIRIDINIL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 1-ACETIL-4-[[4-(3'-HIDROXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 25 3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1-(FENILSULFONIL)PIRROLIDINA
- 2-IMINO-3-METIL-5(R)-(2-FENILETIL)-5-[[3(S)-(3-PIRIDINILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 30 5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S),5(R)-TRIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-1,3-BENCENODICARBONITRILO
- 35 CICLOPENTANOCARBOXAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-(metilsulfonil)-
- 3-CLORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 40 N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]-3-FURANCARBOXAMIDA (RACÉMICO)
- 3-[4-(4-CICLOPROPIL-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)-2-TIENIL]BENZONITRILO
- 6-(5-BROMO-2-TIENIL)-6-CICLOPROPILTETRAHIDRO-2-IMINO-3-METIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 45 5-[5-[5(R)-CICLOPROPILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-2-FLUORO-3-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- 3-FLUORO-5-[2-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-5-TIAZOLIL]BENZONITRILO
- 50 2-IMINO-5,5-DIFENIL-3-(3-PIRIDINILMETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[[4-(3-BROMOFENIL)-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-N,N-DIPROPILBENZAMIDA (RACÉMICO)
- 55 1-[[5-[[4-(3-BROMOFENIL)-4-CICLOPROPIL-2-IMINO-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-3-PIRIDINIL]CARBONIL]-2(R)-(METOXIMETIL)PIRROLIDINA
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]BENCENOSULFONAMIDA
- 60 5-[4-FLUORO-3-(3-PIRIDINIL)FENIL]-2-IMINO-3,5-DIMETIL-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-5-[[3(R)-[(2-FENILETIL)AMINO]-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 65

- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-(S)-CICLOHEXIL]-N'-FENILUREA
- 5 piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-[(4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]-4-FLUORO-5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIOFENCARBONITRILO
- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-METIL-2-TIENIL]BENZONITRILO
- 10 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-5(R)-[1-(4-METILFENIL)-4-PIPERIDINIL]-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 5(S)-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-5-[[3(R)-(2-QUINOLINILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 15 N-ETIL-N-[2-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]ETIL]ACETAMIDA (RACÉMICO)
- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-4-METIL-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 20 1-BUTANESULFONAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-(3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 25 PIPERIDINA, 1-(CICLOPROPILSULFONIL)-3-[2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL-, (3R)-3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S),5(R)-TRIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-METIL-3-TIENIL]-5-METOXIBENZONITRILO
- 6(S)-(3-BROMO-1H-INDAZOL-6-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 30 5-[4-(5-CLORO-3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-3-[1-(hidroximetil)propil]-2-imino-
- 35 N-[3(S)-[[2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4(R)-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-4-PIRIDINCARBOXAMIDA
- 2-IMINO-3,5-DIMETIL-5-[3-(5-METIL-3-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 40 6(S)-(2,4-DIFLUOROFENIL)-5(R)-[1-(4-FLUOROFENIL)-4-PIPERIDINIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 2-propanosulfonamida, N-[4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]fenil]-
- 45 2-IMINO-3-METIL-5(R)-(2-FENILETIL)-5-[[3(R)-(3-PIRIDINILAMINO)-1 (S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- bencenoacetamida, N-[[5-cloro-3'-(2-imino-1,4-dimetil-5-oxo-4-imidazolidinil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-
- 50 4(S)-[4-(3-CIANOFENIL)-2-TIENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4-DIMETIL-6-OXO-5(R/S)-PIRIMIDINACETONITRILO
- PIPERIDINA, 1-(CICLOPROPILCARBONIL)-3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-, (3S)-
- 55 2-IMINO-5-[3-(5-METOXI-3-PIRIDINIL)FENIL]-5-METIL-3-[(5-OXO-1-FENIL-3-PIRROLIDINIL)METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- (R)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-N-FENIL-1-PIRROLIDINACARBOXAMIDA
- 60 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-5(R)-[1-(1-METILETIL)-1H-PIRAZOL-4-IL]-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 3-[5-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 65 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-2-imino-3-(1-metiletil)-5(R)-CICLOPROPIL-6(S)-[4-(2-FLUORO-3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA

- 6(S)-[1-(3-ETILFENIL)-1H-PIRAZOL-4-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 2-IMINO-5-[3'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-5-METIL-3-[[3-(TETRAHIDRO-1,1-DIÓXIDO-2H-1,2-TIAZIN-2-IL)FENIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-3-ciclopentil-5-ciclopropil-2-imino-TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-[3-(METILTIO)FENIL]-2-TIENIL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 1-ACETIL-4-[4-[2'-FORMIL-5'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-N-METILMETANOSULFONAMIDA
- 5-[3-(3-CLOROPIRAZINIL)FENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- CICLOHEXANOCARBOXAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-2,6-DICLORO-N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-4-PIRIDINCARBOXAMIDA
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)CICLOHEXIL]-2-PIRIDINCARBOXAMIDA
- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-[3-(1-METILETOXI)FENIL]-2-TIENIL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- urea, N-[[5-cloro-3'-(2-imino-1,4-dimetil-5-oxo-4-imidazolidinil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-fenil-6(S)-(7-BROMOBENZO[b]TIEN-2-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 3-[5-(1-ETILHEXAHIDRO-2-IMINO-4(S)-METIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 1-[3-[(2-IMINO-4-METIL-5-OXO-4-FENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]BENZOIL]-2(R)-(METOXIMETIL)PIRROLIDINA
- 6(S)-(BENZO[b]TIEN-2-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,5(R),6-TRIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 5-CICLOPROPIL-5-[4-[3-(HIDROXIMETIL)FENIL]-2-TIENIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-CICLOPROPIL-5-[3-(1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-(1 H-PIRAZOL-1-IL)-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO (ISÓMERO 2)
- 2-FLUORO-5-[5-(TETRAHIDRO-3-IMINO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-5-IL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-[(E)-3-FENIL-2-PROPENIL]-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- N-[3(S)-[[2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4(R)-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-3-PIRIDINCARBOXAMIDA
- 5(R)-CICLOPROPIL-5-(4'-HIDROXI-3'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[5-(4(S)-ETILHEXAHIDRO-2-IMINO-1-METIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]BENZONITRILO
- 2-IMINO-3,5(R)-DIMETIL-5-[[3(R)-(PIRAZINILAMINO)-1 (S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[2-(3,5-DICLOROFENIL)-4-PIRIDINIL]-2-IMINO-3,5-DIMETIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-5-CICLOHEXIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]CICLOPENTANOCARBOXAMIDA
- 5-[4-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-2-TIENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-4-HIDROXIBENZONITRILO

- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]BENZONITRILO
- 5 TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[7-(3-TIENIL)BENZO[b]TIEN-3-IL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- PIPERIDINA, 4-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-1-(3-PIRIDINILACETIL)-
- 10 N-[[[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]AMINO]CARBONIL]BENZAMIDA
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-2-NAFTALENACETAMIDA
- 15 5-[5-(3,4-DICLOROFENIL)HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-2-TIOFENCARBONITRILO
- N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]ETANSULFONAMIDA
- 20 N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-1-PROPANOSULFONAMIDA
- 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-DIHIDRO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-3(4H)-IMINA
- 6(S)-ETILTETRAHIDRO-2-IMINO-3-METIL-6-[4-(3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 25 6(S)-[3-(2-FLUORO-3-PIRIDINIL)FENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 4-CLORO-3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)BENZO[b]TIEN-7-IL]BENZONITRILO
- 30 1-piperidinacarboxamida, N-(3-clorofenil)-4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-3'-(TETRAHIDRO-3-IMINO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-5-IL)[1,1'-BIFENIL]-3-CARBONITRILO
- 6(S)-[5-(3-ETILFENIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 35 PIPERIDINA, 3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-1-(1-OXOBUTIL)-, (3R)-1-ACETIL-4-[[2-IMINO-4-[3-(1H-INDOL-4-IL)FENIL]-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 1-ACETIL-4-[[4(R)-[3-(5-BROMO-3-PIRIDINIL)FENIL]-4-CICLOPROPIL-2-IMINO-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 40 5-(3-BROMOFENIL)-5-CICLOHEXIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 6(S)-[5-(3-BROMOFENIL)-2-TIAZOLIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 45 5(R)-[4-(1,1-DIFLUOROETIL)FENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-(2,4,6-TRIFLUOROFENIL)-4(1 H)-PIRIMIDINONA (COMPUESTO N.º3986)
- piperidina, 1-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl]-4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-5-[4-CLORO-5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(R)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-METIL-2-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- 50 6(S)-[4-(6-CLOROPIRAZINIL)-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-5-METOXIBENZONITRILO
- 55 3-CLORO-5-[5-(5(R)-CICLOPROPILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]BENZONITRILO
- 3-[2-(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)ETIL]-1-(METILSULFONIL)PIPERIDINA (RACÉMICO)
- 60 3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1-(CICLOHEXILCARBONIL)PIRROLIDINA
- 1-ACETIL-4-[[2-IMINO-4-METIL-4-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL]-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 65 2-TIOFENACETAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-5(R)-(2-

- CICLOHEXILETIL)-5-[[3(S)-(3(S)-HIDROXI-1-PIRROLIDINIL)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5 PIPERIDINA, 3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-1-(PROPILSULFONIL)-, (3R)-3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1-(CICLOHEXILACETIL)PIRROLIDINA
- 5-[3',5'-DICLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-DIHIDRO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-3(4H)-IMINA
- 10 6(S)-[1-(CICLOPENTILMETIL)-1H-INDAZOL-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 1-BENZOIL-3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIRROLIDINA
- 15 CICLOPROPANOSULFONAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-5-(3-BROMOFENIL)-5-CICLOBUTIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-5-[3-(2-METIL-4-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 20 2-IMINO-3,5(R)-DIMETIL-5-[[3(R)-(2-QUINOXALINILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]BENZAMIDA (RACÉMICO)
- 25 BUTANAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-3,3-DIMETIL-TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[1-METIL-3-(2-TIENIL)-1H-INDOL-5-IL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 3-[3-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)BENZO[b]TIEN-7-IL]BENZONITRILO
- 30 3-[5-[(1R)-1',2,3,3',4',6'-HEXAHIDRO-2'-IMINO-5-METOXI-1',4'(S)-DIMETIL-6'-OXOESPIRO[1H-INDENO-1,5'(2'H)-PIRIMIDIN]-4'-IL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- BENZAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-TETRAHIDRO-2-IMINO-6(S)-[5-(3-METOXIFENIL)-4-METIL-2-TIENIL]-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 35 5(R)-[3-(5-CLORO-2-FLUORO-3-PIRIDINIL)FENIL]-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- N-[[5-CLORO-3'-(2-IMINO-1,4-DIMETIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)[1,1 BIFENIL]-2-IL]METIL]-3-PIRIDINCARBOXAMIDA
- 40 5-[3'-(HIDROXIMETIL)[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[3-(2-IMINO-1,4-DIMETIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]-3-PIRIDINCARBONITRILO (RACÉMICO)
- 45 6(S)-[5-CLORO[2,3'-BITIOFEN]-5'-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 3-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]BENZONITRILO
- 50 1-ACETIL-4-[[4-[3-(3-FURANIL)FENIL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 6(S)-(2,6-DIFLUOROFENIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-5(R)-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA (COMPUESTO N.º3659)
- 55 5-[5(R)-(4-CICLOPROPILFENIL)HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIOFENCARBONITRILO
- 5-(3-BROMOFENIL)-2-IMINO-3-METIL-5-(1-METILETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 60 6(S)-[4-[3-CLORO-5-(1-METILETOXI)FENIL]-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-[2-(1-PIPERIDINIL)ETIL]-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 65 5-[5-(5(S)-CICLOBUTILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-3-PIRIDINCARBONITRILO

- 5-[5-(5-BROMOHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(R)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- 5 N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]METANOSULFONAMIDA (RACÉMICO)
- 2-IMINO-3-[(4-METILFENIL)METIL]-5,5-DIFENIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5(R)-PROPIL-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 10 5(R)-CICLOPROPILTETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[5-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-2-TIENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 2-IMINO-5,5-DIFENIL-3-[(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 15 3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIAZOLIL]BENZONITRILO
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-2-QUINOLINACARBOXAMIDA
- 20 N-[3(S)-[[2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4(R)-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]ACETAMIDA
- N-ETIL-N-[2-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]ETIL]METANOSULFONAMIDA (RACÉMICO)
- 25 2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-5-[3-(2-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 6(S)-(3-COLORO-2-TIENIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 30 3'-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(R)-DIMETIL-5-METILEN-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)[1,1'-BIFENIL]-3-CARBONITRILO
- 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-2-imino-3-(1-metilpropil)-2-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-4-METIL-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 35 2-IMINO-3-METIL-5(R)-(2-FENILETIL)-5-[[3-(2-PIRIDINILAMINO)-1 (S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 6(S)-[5-(3-COLOROFENIL)-2-TIAZOLIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 40 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-(2-TIAZOLIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-5-[3-[(FENILMETIL)AMINO]FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 45 6(S)-[7-(2-COLORO-5-METOXIFENIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 5(R)-CICLOPROPIL-5-[3-(2-FLUORO-3-PIRIDINIL)FENIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 50 6(S)-(3-BROMO-1-METIL-1H-INDOL-5-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- bencenosulfonamida, N-([5-cloro-3'-(2-imino-1,4-dimetil-5-oxo-4-imidazolidinil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil)-2-IMINO-3,5(R)-DIMETIL-5-[[3(R)-(2-QUINOLINILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 55 1-ACETIL-4-[[4-[3-[(1-ETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO]FENIL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA (RACÉMICO)
- 6(S)-[2-(CICLOHEXILMETIL)-2H-INDAZOL-5-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 60 6(S)-(BENZO[b]TIEN-5-IL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3-(2-METOXIETIL)-6-METIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 5(S)-[[3(R)-[(8-CLORO-2-QUINOLINIL)AMINO]-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-5-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 65 6(S)-BENZO[b]TIEN-5-ILTETRAHIDRO-3-(2-HIDROXIETIL)-2-IMINO-6-METIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA

- piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-(fenilsulfonil)-5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-5-[[3(R)-(3(R)-HIDROXI-1-PIRROLIDINIL)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5 3-BROMO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 3-[2-BROMO-5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 10 6(S)-(2,4-DIFLUOROFENIL)-5(R)-[4-(1,1-DIÓXIDO-2-ISOTIAZOLIDINIL)FENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 2-IMINO-3-METIL-5(R)-[[3(R)-(FENILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-5-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 1-ACETIL-4-[[2-IMINO-4-METIL-5-OXO-4-[3-(1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL]-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]PIPERIDINA
- 15 TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-6(S)-[3-(1-PIRROLIDINIL)FENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA
- CICLOPENTANACETAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-2-IMINO-5,5-DIFENIL-3-(3-TIENILMETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 20 DIHIDRO-5-[3'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-3(4H)-IMINA
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-5-[[3(S)-[(2-FENILETIL)AMINO]-1 (S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 25 5-[5-(5(S)-CICLOBUTILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- benzamida, N-[[5-cloro-3'-(2-imino-1,4-dimetil-5-oxo-4-imidazolidinil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoxi-4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-3-ciclobutil-5-ciclopropil-2-imino-
- 30 3-COLORO-5-[5-(5(S)-CICLOPROPILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-(3-FENILPROPIL)-5-(1H-PIRAZOL-1-IL)-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 35 N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1(R)-CICLOHEXIL]-2-METOXIBENZAMIDA
- 40 5-[3-(5-BROMO-3-PIRIDINIL)FENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-(1-METILCICLOPROPIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-5-[[3(S)-[(2-OXO-3(S)-PIRROLIDINIL)AMINO]-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 45 3-[5-[5-[(E)-3-(3-FLUOROFENIL)-2-PROPENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 5-[3-BROMO-5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]-3-PIRIDINCARBONITRILO
- 50 TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[7-(3-PIRIDINIL)BENZO[b]TIEN-5-IL]-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 5-[5'-CLORO-2'-(2-HIDROXIETIL)[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3,5-DIMETIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 55 5-[5'-CLORO-2'-[2-(FORMILOXI)ETIL][1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3,5-DIMETIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- BUTANAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-3-METIL-5-CICLOPROPIL-2-IMINO-5-[4-(5-METOXI-3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 60 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-(2-PIRIMIDINIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- etanosulfonamida, N-[4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]fenil]-5-[3'-BROMO-5'-(TRIFLUOROMETOXI)[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 65 N-[[5-CLORO-3'-(2-IMINO-1,4-DIMETIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)[1,1'-BIFENIL]-2-IL]METIL]-4-PIRIDAZINACARBOXAMIDA

- 6(S)-(4-ETIL-2-TIENIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 4-COLORO-5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIOFENCARBONITRILO
- 5 5-[5-(4-CICLOPROPILHEXAHIDRO-2-IMINO-1-METIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- TETRAHIDRO-2-IMINO-6(S)-[1-(3-YODOFENIL)-1H-PIRAZOL-4-IL]-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 10 3'-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5(R)-PROPIL-4-PIRIMIDINIL)[1,1'-BIFENIL]-3-CARBONITRILO
- 5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]-1,3-BENCENODICARBONITRILO
- 15 1-[3-[[4-(3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL)-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]BENZOIL]-2(R)-(METOXIMETIL)PIRROLIDINA
- TETRAHIDRO-2-IMINO-5(R)-(4-METOXIFENIL)-3,6(S)-DIMETIL-6-(5-TIAZOLIL)-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 20 1-[[5-[(4-CICLOPROPIL-2-IMINO-5-OXO-4-FENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-3-PIRIDINIL]CARBONIL]-2(R)-(METOXIMETIL)PIRROLIDINA
- 5-(3-BROMOFENIL)-5-CICLOPENTIL-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 25 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-3-[3-(dietilamino)propil]-2-imino-5(R)-(4-CICLOPROPILFENIL)-6(S)-[2'-FLUORO[2,3'-PIPIRIDIN]-4-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 30 5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-5-[3-(6-METIL-2-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- N-[3(S)-[[4(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]ETIL]-1 (R)-,CICLOHEXIL][1,1'-BIFENIL]-2-CARBOXAMIDA
- 35 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-4(S)-METIL-6-OXO-1-(4-PIRIDINILMETIL)-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 5(R)-CICLOPROPIL-5-[3'-(HIDROXIMETIL)[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 40 TETRAHIDRO-2-IMINO-6(S)-(3-IOFENIL)-3,6-DIMETIL-5(R)-PROPIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 2-IMINO-5-FENIL-3-(4-PIPERIDINILMETIL)-5-[3-(3-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 45 5-[5-[5(R)-CICLOPROPILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]-2-FLUOROBENZONITRILO
- 5(R)-[[3(R)-(CICLOPENTILAMINO)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-5-(2-FENILETIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 50 6(S)-[4-(2,6-DIFLUORO-3-PIRIDINIL)-2-TIENIL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1 H)-PIRIMIDINONA
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-5-[[3(S)-(3(R)-HIDROXI-1-PIRROLIDINIL)-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 55 TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-(1-PROPIL-1H-INDAZOL-6-IL)-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 6(S)-(4-FLUORO-2-METILFENIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-(7-FENILBENZO[b]TIEN-3-IL)-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 60 piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-(propilsulfonil)-5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-5-(CICLOPROPILMETIL)-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 65 piperidina, 4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[4-(5-PIRIMIDINIL)-2-TIENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA

- 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-3-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-imino-3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-[3-(4-PIRIDINIL)PROPI]-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 5 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-3-METIL-5-(1-METILCICLOPROPIL)-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-5-METIL-3-[(1-METIL-3(S)-PIRROLIDINIL)METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 10 6(S)-(4-BROMO-2-FURANIL)TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 3(S)-[[4-[3'-CLORO[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-1-IMIDAZOLIDINIL]METIL]-1-(FENILACETIL)PIRROLIDINA
- 15 3-(3-FURANILMETIL)-2-IMINO-5,5-DIFENIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5(R)-(2-CICLOHEXILETIL)-5-[[3(R)-(DIMETILAMINO)-1 (S)-CICLOHEXIL]METIL]-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 20 3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-5(R)-[3-(1-METILETOXI)FENIL]-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 25 PIPERIDINA, □4-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-1-[(1-FENILCICLOPROPIL)CARBONIL]-BUTANAMIDA, N-[3-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]FENIL]-3-[5-[HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-5-(3-FENILPROPI)-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 5-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-N,N-DIPROPIL-1H-IMIDAZOL-2-CARBOXAMIDA
- 30 N-[[5-CLORO-3'-(2-IMINO-1,4-DIMETIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL)[1,1'-BIFENIL]-2-IL]METIL]-4-PIRIDINCARBOXAMIDA
- 6(S)-[2'-FLUORO[2,3'-BIPIDIN]-4-IL]TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6-DIMETIL-4(1H)-PIRIMIDINONA
- 35 2-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]BENZONITRILO
- 3-CLORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S),5(R)-TRIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 40 N-[3-(2-IMINO-1-METIL-5-OXO-4-FENIL-4-IMIDAZOLIDINIL)FENIL]BENCENOSULFONAMIDA (RACÉMICO)
- 2-FLUORO-5-[(4S)-2',3',5',6',7-HEXAHIDRO-2'-IMINO-1'-METIL-6'-OXOSPIRO[BENZO[b]TIOFEN-4(5H),4'(1'H)-PIRIMIDIN]-2-IL]BENZONITRILO
- 45 5-[3-(5-FLUORO-3-PIRIDINIL)FENIL]-2-IMINO-3,5-DIMETIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 5-[2'-FLUORO-5'-METOXI[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-DIHIDRO-2,5-DIMETIL-2H-1,2,4-OXADIAZIN-3(4H)-IMINA
- 5-[3-(3-FURANIL)FENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA (RACÉMICO)
- 50 piperidina, 1-(butilsulfonil)-4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-5-[3-(3-PIRIDINIL)FENIL]-4-IMIDAZOLIDINONA (ENANTIÓMERO B)
- 55 5(S)-[[3(R)-[(6-CLORO-2-QUINOXALINIL)AMINO]-1(S)-CICLOHEXIL]METIL]-5-(2-CICLOHEXILETIL)-2-IMINO-3-METIL-4-IMIDAZOLIDINONA
- 3-[5-[5(R)-BENZO[b]TIEN-3-ILHEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-3-TIENIL]BENZONITRILO
- 60 5-[5(R)-[3-(1,1-DIFLUOROETIL)FENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-1H-IMIDAZOL
- 5-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-5-[4-METIL[2,3'-BITIOFEN]-5'-IL]-4-IMIDAZOLIDINONA
- 65 1-butanosulfonamida, N-[4-[(2-imino-5-oxo-4,4-difenil-1-imidazolidinil)metil]fenil]-5-[4-(3-FLUOROFENIL)-2-TIENIL]-2-IMINO-3-METIL-5-FENIL-4-IMIDAZOLIDINONA

2-IMINO-5,5-DIFENIL-3-[[1-(2-QUINOLINIL)-4-PIPERIDINIL]METIL]-4-IMIDAZOLIDINONA

PIPERIDINA, 1-(AMINOACETIL)-4-[(2-IMINO-5-OXO-4,4-DIFENIL-1-IMIDAZOLIDINIL)METIL]-

5 4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-2-imino-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3'-[1-[(1-ACETIL-4-PIPERIDINIL)METIL]-2-IMINO-4-METIL-5-OXO-4-IMIDAZOLIDINIL]-N-(2-FURANILMETIL)[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA

10 5(R)-CICLOPROPIL-2-IMINO-3-METIL-5-[3'-(METILTIO)[1,1'-BIFENIL]-3-IL]-4-IMIDAZOLIDINONA

4-imidazolidinona, 5-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-3-il)-5-ciclopropil-3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2-imino-2-FLUORO-5-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-5-METOXI-1,4-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILLO (ENANTIÓMERO B)

15 5-[5(R)-[4-(1,1-DIFLUOROETIL)FENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL]-2-TIOFENCARBONITRILLO

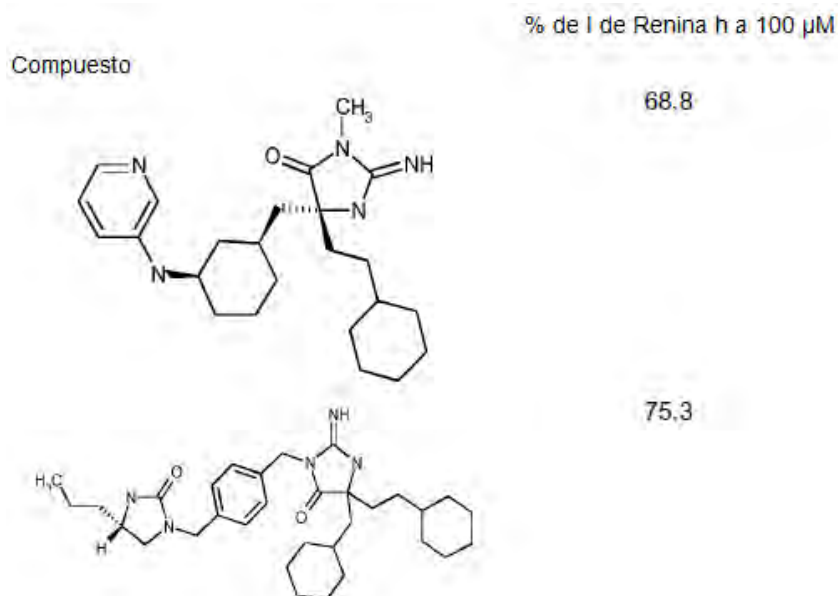
20 4-[4(S)-[4-(3-CIANOFENIL)-2-TIENIL]HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4-DIMETIL-6-OXO-5(R)-PIRIMIDINIL]-N,N-DIMETIL-1-PIPERIDINACARBOXAMIDA TETRAHIDRO-2-IMINO-3,6(S)-DIMETIL-6-[3-METIL-4-[3-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-2-TIENIL]-4(1H)-PIRIMIDINONA

3-[5-(HEXAHIDRO-2-IMINO-1,4(S)-DIMETIL-6-OXO-4-PIRIMIDINIL)-2-(1,2,3,6-TETRAHIDRO-1-FENIL-4-PIRIDINIL)-3-TIENIL]BENZONITRILLO

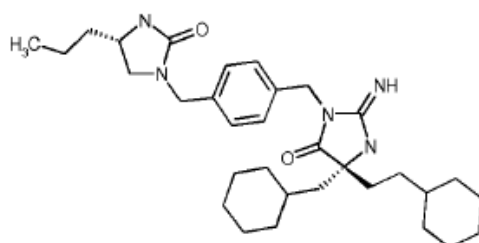
25

Ensayo de la enzima renina madura humana

La Renina Humana se clonó a partir de una biblioteca de ADNc de riñón humano y se marcó con un epítipo C-terminalmente con la secuencia V5-6His en pCADN3.1. pCADN3.1-Renina-V5-6His se expresó de forma estable en células HEK2923 y se purificó a >80 % usando una cromatografía de Afinidad de Ni convencional. El prodominio de la renina humana recombinante-V5-6His se retiró por proteólisis limitada usando TPCK-tripsina inmovilizada para dar renina humana madura. La actividad enzimática de la renina se monitorizó usando un sustrato peptídico comercialmente disponible de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) en Tris-HC 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,1 % y tampón DMSO al 5 % durante 40 min a 30 grados Celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. La Renina madura humana estaba presente a aproximadamente 200 nM. La actividad inhibitoria se definió como la disminución en porcentaje de la fluorescencia inducida por renina al final de 40 min de incubación en comparación con los vehículos control y las muestras que carecen de enzima.

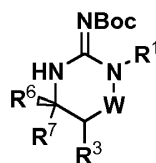


40



76,9

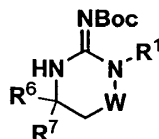
También se desvela en el presente documento un proceso para preparar un compuesto de Fórmula B:



B

comprendiendo el proceso las etapas de:

(a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula A:



A

con R³-X en un disolvente en presencia de una base, opcionalmente con ZnCl₂, y un catalizador de paladio/fosfina de aproximadamente -78 a 0 °C, donde X es Cl, Br, I o OTf;

(b) elevar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 50-100 °C; y

(c) tratar con un ácido, para proporcionar el compuesto de Fórmula B,

en la que

W es -C(O)- o -S(O)₂-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo y heteroarilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y alqueno; y

R⁶ y R⁷ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

En otra realización del proceso para preparar el compuesto de Fórmula B, el disolvente es un éter (por ejemplo, THF, éter dietílico), hidrocarburo (por ejemplo, tolueno), amida (por ejemplo, DMF) o sulfóxido (por ejemplo, DMSO).

En otra realización del proceso para preparar el compuesto de Fórmula B, el catalizador de paladio/fosfina es Pd₂(dba)₃, PdCl₂, PdOAc₂/Davephos, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno (Q-phos), Bis(2-difenilfosfinofenilo) éter, 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilphosino)xanteno, 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,4-Bis(difenilfosfino)butano, 1-diciclohexilfosfino-2-di-terc-butilfosfinoetilferroceno (CyPF-tBu), Bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos), 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) o 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), trifenilfosfina, 1,3-bis(difenilphospino)propano, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, tri-tertbutilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(di-isopropilfosfino)ferroceno, tri-o-tolilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, di-terc-butilfenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, FibreCat (por ejemplo, FibreCat Anchored Homogenous Catalysts, FibreCat 1001, 1007, 1026, 1032 de Johnson Matthey Catalysts) o 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos).

En otra realización del proceso para preparar el compuesto de Fórmula B, el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

En otra realización del proceso para preparar el compuesto de Fórmula B, X es bromuro.

En otra realización del proceso para preparar el compuesto de Fórmula B, la base se selecciona entre el grupo que consiste en LIHMDS, LDA, BuLi, s-BuLi y terc-Butil litio.

En las realizaciones de la divulgación que se refieren a una combinación de al menos un compuesto de fórmula I puede usarse con al menos un inhibidor de la colinesterasa, inhibidores de la acetil- y/o de la butirilcolinesterasa. Los ejemplos de inhibidores de la colinesterasa son tacrina, dinepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, siendo preferidos tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. Preferentemente, estas combinaciones se dirigen al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En realizaciones de la divulgación que se refieren a una combinación de al menos un compuesto de fórmula I puede usarse con al menos un agonista muscarínico m_1 o un antagonista m_2 . Los ejemplos de agonistas m_1 se conocen en la técnica. Los ejemplos de antagonistas m_2 también se conocen en la técnica; en particular, los antagonistas m_2 se desvelan en las patentes de EE.UU. n.º 5.883.096; n.º 6.037.352; n.º 5.889.006; n.º 6.043.255; n.º 5.952.349; n.º 5.935.958; n.º 6.066.636; n.º 5.977.138; n.º 6.294.554; n.º 6.043.255; y 6.458.812; y en el documento WO 03/031412.

En otras realizaciones de la divulgación que se refieren a una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y al menos otro agente, por ejemplo un inhibidor de la beta secretasa; un inhibidor de la gamma secretasa; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; inhibidores de la absorción del colesterol tales como ezetimiba; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como, pero no necesariamente limitados a ibuprofeno, relafeno o naproxeno; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato tales como memantina, anticuerpos anti-amiloideos incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados; vitamina E; agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; antibióticos tales como doxiciclina; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de la histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad alfa secretasa. Preferentemente, estas combinaciones se dirigen al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Para preparar composiciones farmacéuticas, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar comprendidos de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, los polvos, las obleas y las cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y los métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para la inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se destinan a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida para administración oral o bien parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la divulgación también pueden transportarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o reservorio como son convencionales en la técnica para este fin.

Preferentemente, el compuesto se administra oralmente.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

La cantidad del 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, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y de la gravedad de la afección a tratarse. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la habilidad de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

5 La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la divulgación y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el juicio del médico que atiende considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas a tratarse. Un régimen de dosificación diario normalmente recomendado para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 50 mg/día, en 2 a 4 dosis divididas.

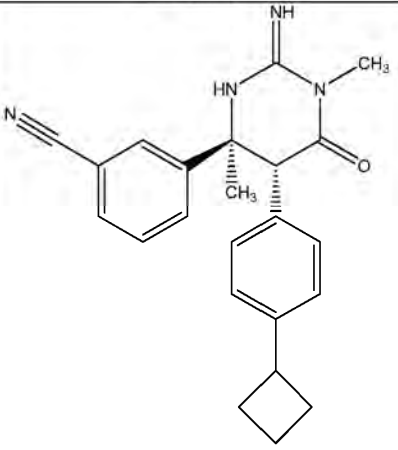
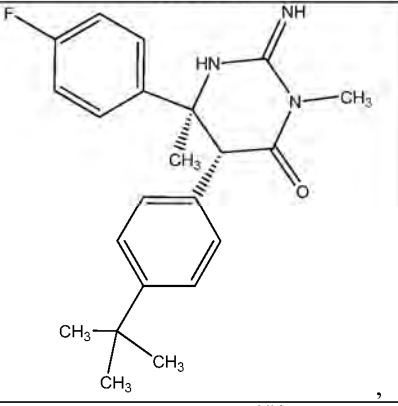
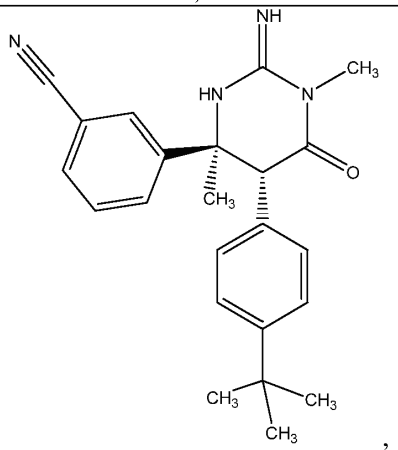
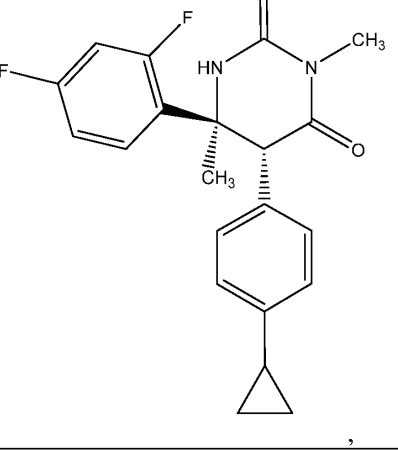
10 Cuando un compuesto de fórmula I se usa en combinación con un inhibidor de la colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos pueden co-administrarse simultánea o secuencialmente, o puede administrarse una composición farmacéutica única que comprende un compuesto de fórmula I y un inhibidor de la colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral o parenteral convencionales tales como cápsulas, comprimidos, polvos, obleas, suspensiones, soluciones, supositorios, pulverizadores nasales, etc. La dosificación del inhibidor de la colinesterasa puede determinarse a partir de material publicado, y puede variar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.

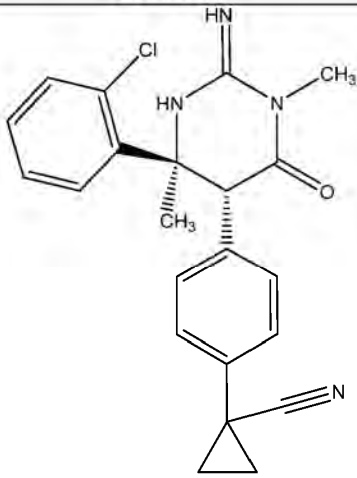
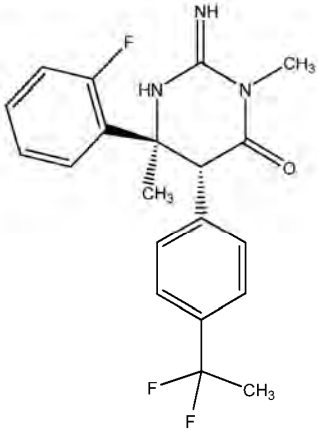
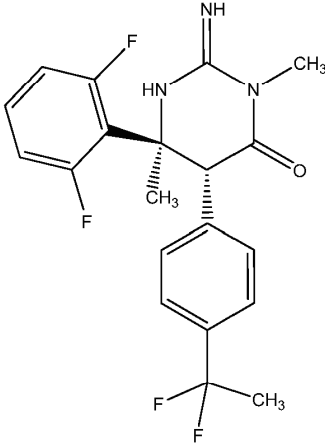
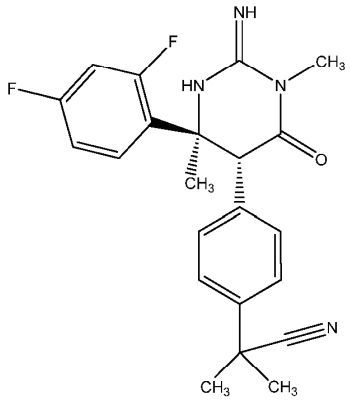
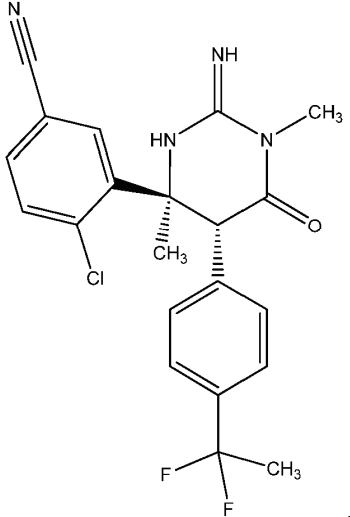
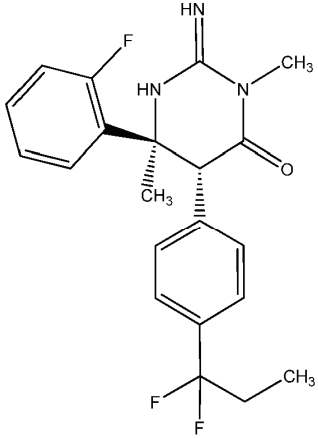
20 Cuando han de administrarse composiciones farmacéuticas de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa separados, pueden proporcionarse en un kit comprendido en un paquete único, un envase que comprende un compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un envase separado que comprende un inhibidor de la colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando el compuesto de fórmula I y el inhibidor de la colinesterasa presentes en cantidades de tal manera 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.

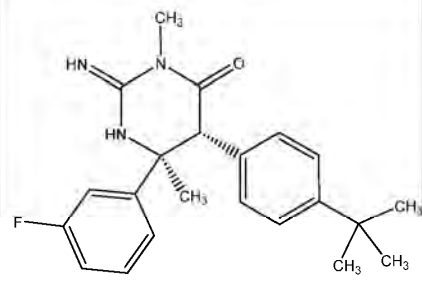
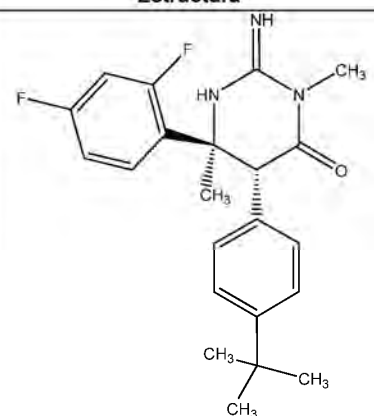
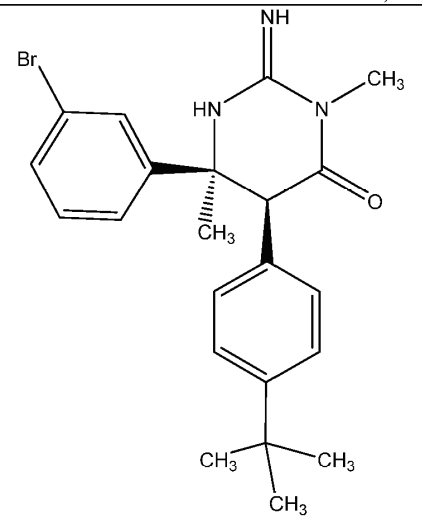
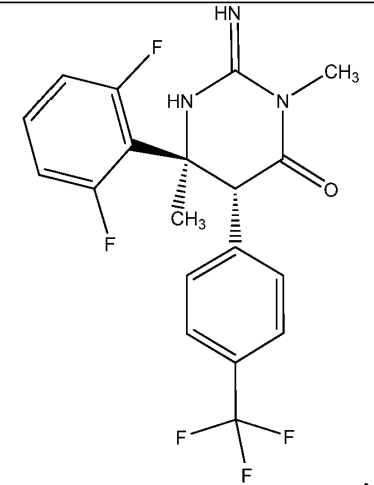
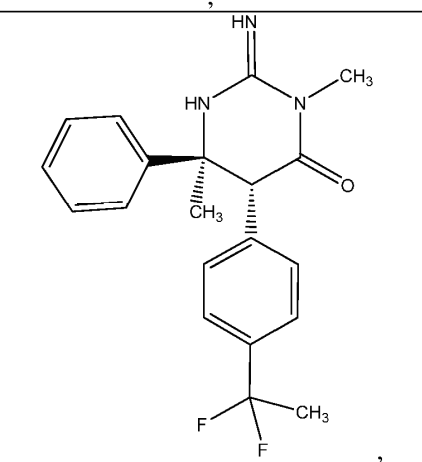
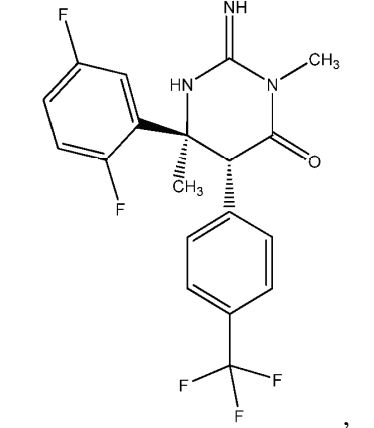
REIVINDICACIONES

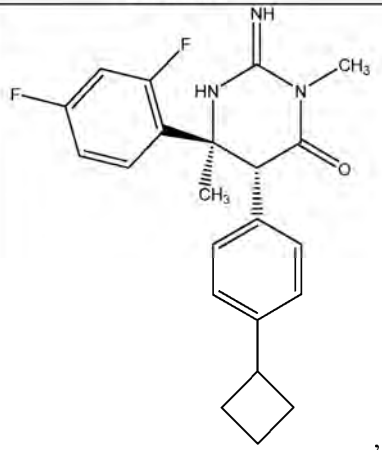
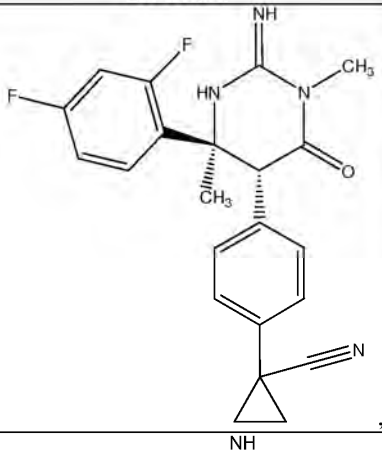
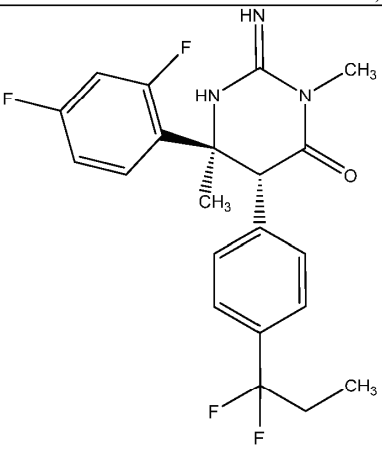
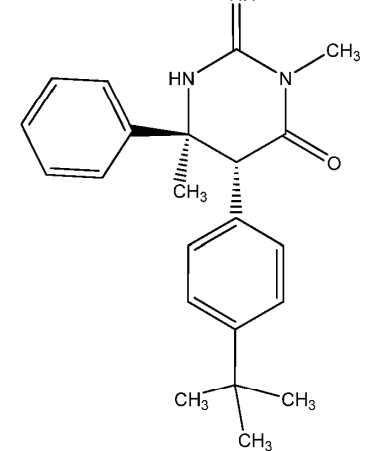
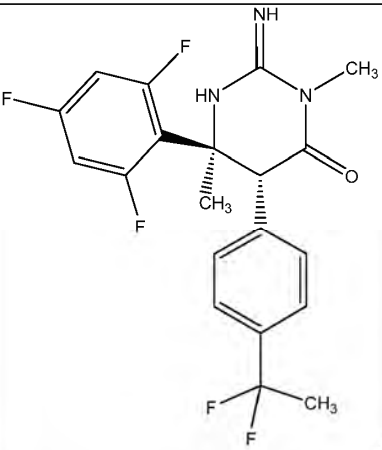
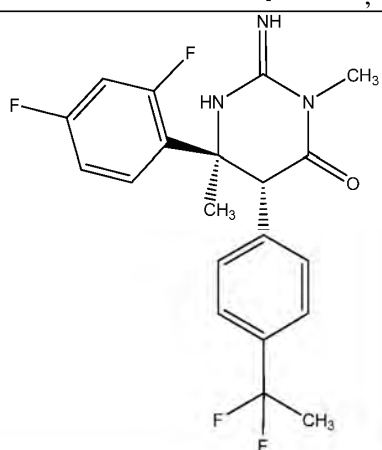
1. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

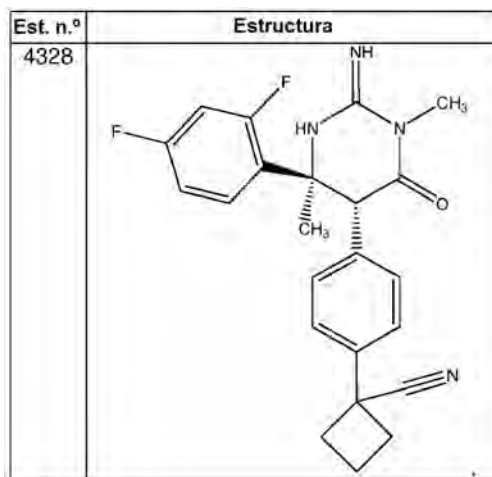
Est. n.º	Estructura	Est. n.º	Estructura
1945		2174	
2118		2438	

Est. n.º	Estructura	Est. n.º	Estructura
2522		2782	
2723		2833	
2759		2937	

Est. n.º	Estructura	Est. n.º	Estructura
2983		3383	
3206		3659	
3306		3783	

Est. n.º	Estructura	Est. n.º	Estructura
3888		4088	
3963		4115	
3986		4308	

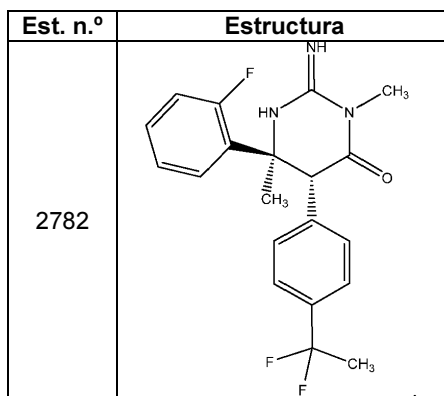
y



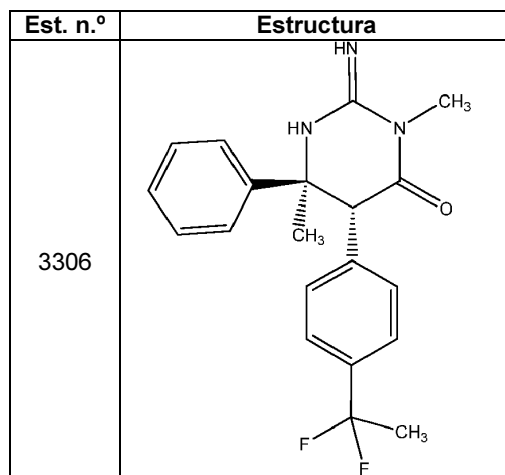
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, en donde dicho compuesto o dicho tautómero están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde dicha sal se selecciona entre: acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato y hexanoato.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, en donde dicho compuesto o dicho tautómero están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde dicha sal se selecciona entre: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, sulfato de metilo, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, sulfonatos, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:

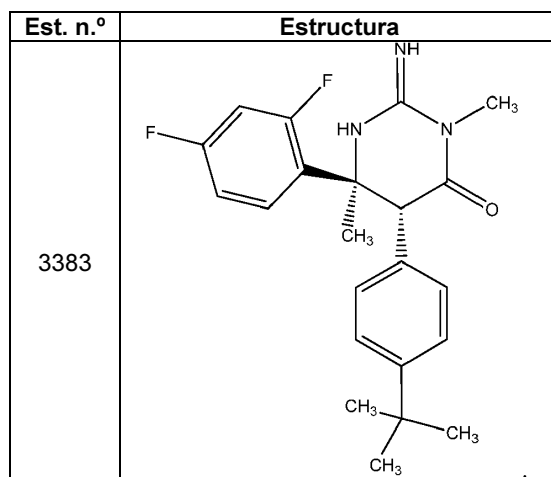


5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:

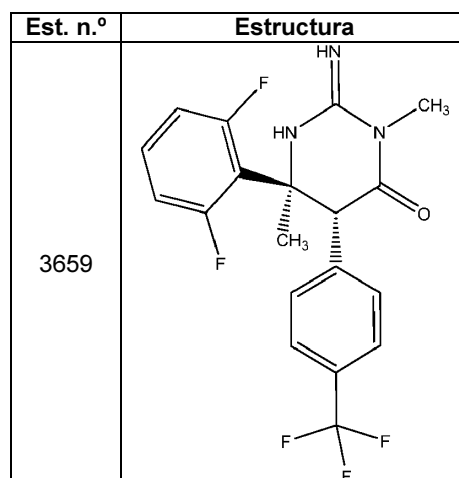


6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:

5



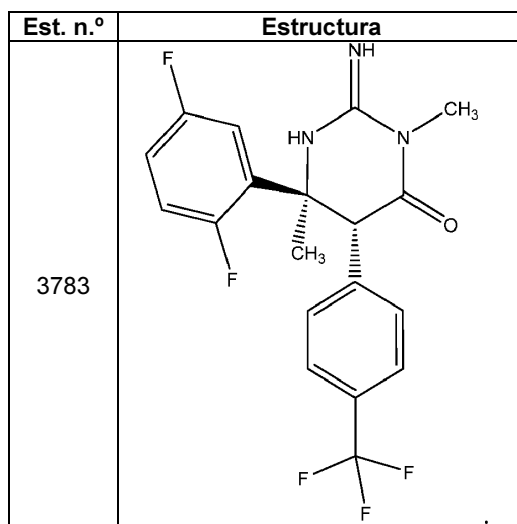
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:



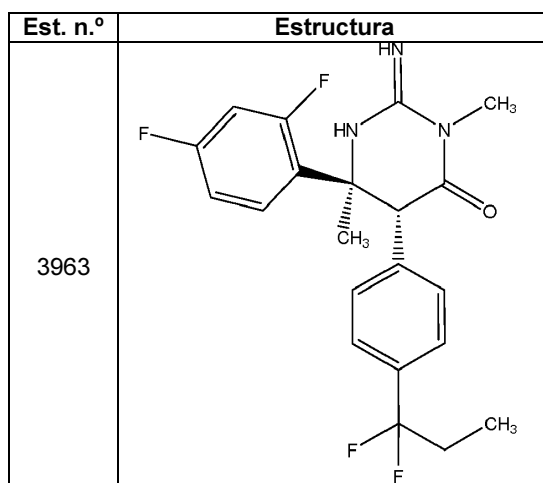
10

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, en donde dicho compuesto o dicho tautómero están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde dicha sal es una sal tosilato o una sal clorhidrato.

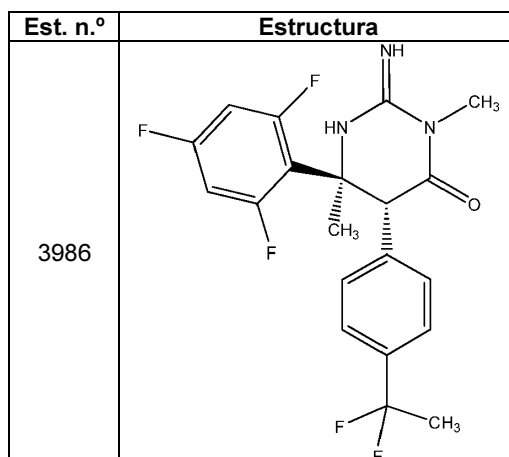
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:



5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:

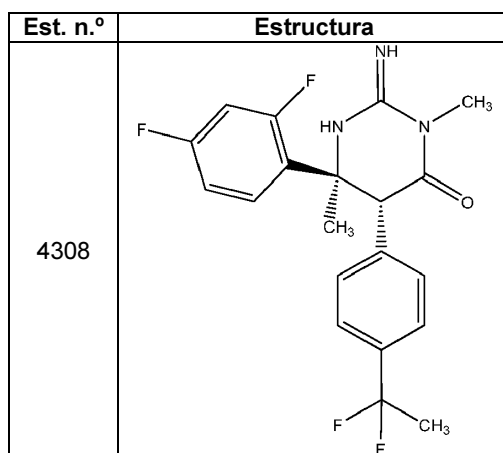


10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o un tautómero del mismo, en donde dicho compuesto o dicho tautómero están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde dicha sal es una sal tosilato o una sal clorhidrato.

- 5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde dicho compuesto es:



- 10 14. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente al menos un principio activo adicional seleccionado de: un inhibidor de la colinesterasa; un agonista muscarínico m_1 ; un antagonista muscarínico m_2 ; un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato; un inhibidor de la beta secretasa distinto de un compuesto de la reivindicación 1; un inhibidor de la gamma secretasa; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un inhibidor de la absorción del colesterol; un agente antiinflamatorio no esteroideo; un anticuerpo anti-amiloideo; vitamina E; un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina; un agonista inverso del receptor CB1; un antagonista del receptor CB1; un antibiótico; un secretagogo de la hormona del crecimiento; un antagonista de la histamina H3; un agonista de AMPA; un inhibidor de PDE4; un agonista inverso de GABA_A; un inhibidor de la agregación de amiloide; un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa beta; y un promotor de la actividad alfa secretasa.

- 25 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la colinesterasa seleccionado de tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina.

- 30 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicho inhibidor de la colinesterasa se selecciona de tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional se selecciona de un agonista muscarínico m_1 y de un antagonista muscarínico m_2 .

- 35 19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicho antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato es memantina.

- 40 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la gamma secretasa.

- 45 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional es al menos un principio activo seleccionado de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y de un inhibidor de la absorción del colesterol.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que dicho inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho al menos un principio activo adicional es al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo.
26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en la que dicho al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de ibuprofeno, relafeno y naproxeno.
27. Un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, una infección fúngica o una infección protozoaria en un paciente, en donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho tautómero.
28. Un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa en un paciente, en donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho tautómero.
29. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en donde dicha enfermedad cognitiva o neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.
30. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en donde dicho método comprende adicionalmente administrar a dicho paciente al menos un principio activo adicional seleccionado de: un inhibidor de la colinesterasa; un agonista muscarínico m_1 ; un antagonista muscarínico m_2 ; un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato; un inhibidor de la beta secretasa distinto de un compuesto de la reivindicación 1; un inhibidor de la gamma secretasa; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un inhibidor de la absorción del colesterol; un agente antiinflamatorio no esteroideo; un anticuerpo anti-amiloideo; vitamina E; un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina; un agonista inverso del receptor CB1; un antagonista del receptor CB1; un antibiótico; un secretagogo de la hormona del crecimiento; un antagonista de la histamina H3; un agonista de AMPA; un inhibidor de PDE4; un agonista inverso de GABA $_A$; un inhibidor de la agregación de amiloide; un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa beta; y un promotor de la actividad alfa secretasa.
31. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en donde dicha enfermedad cognitiva o neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.
32. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la colinesterasa seleccionado de tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina.
33. El compuesto para el uso de la reivindicación 32, en el que dicho al menos un inhibidor de la colinesterasa se selecciona de tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.
34. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es al menos un agente seleccionado de un agonista muscarínico m_1 y de un antagonista muscarínico m_2 .
35. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato.
36. El compuesto para el uso de la reivindicación 35, en el que dicho al menos un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato es memantina.
37. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la gamma secretasa.
38. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional se selecciona de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y de un inhibidor de la absorción del colesterol.
39. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina.
40. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es un inhibidor de la absorción del colesterol, en donde dicho inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.
41. El compuesto para el uso de la reivindicación 30, en el que dicho al menos un principio activo adicional es al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo.

42. El compuesto para el uso de la reivindicación 41, en el que dicho al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de ibuprofeno, relafeno o naproxeno.
- 5 43. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, una infección fúngica o una infección protozoaria en un paciente, en donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho tautómero.
- 10 44. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa en un paciente, en donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho tautómero.
- 15 45. El uso de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha enfermedad cognitiva o neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.