

TÍTULO DE LA INVENCION

AGENTES ANTIPALÚDICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I') y (I), o sales de estas farmacéuticamente aceptables útiles para el tratamiento contra infecciones de *Plasmodium*. Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I') y (I), o sales de estas farmacéuticamente aceptables útiles para el tratamiento contra infecciones de *Plasmodium*, con mayor particularidad para el tratamiento contra la malaria.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La malaria es una enfermedad grave en humanos que cuenta con cientos de millones de infecciones y más de 450.000 muertes cada año. La forma más letal de la malaria es causada por *Plasmodium falciparum*. Este protozoo parásito es responsable de casi todas las muertes causadas por malaria, que se dan en su mayor cantidad en África. *P. falciparum* tiene un ciclo de vida complejo que comienza en el vector del mosquito Anopheles cuando se inyecta en su forma de esporozoito en el huésped humano en el momento que se alimenta de su sangre. Estos esporozoitos migran al hígado e invaden los hepáticos en donde se desarrollan para formar miles de merozoítos que ingresan a la sangre donde invaden los eritrocitos para comenzar el ciclo asexual del parásito responsable de los síntomas de la malaria. El parásito se desarrolla dentro de un nicho protegido del glóbulo rojo para formar merozoítos 16-32 que, una vez que maduran, salen de la célula huésped para invadir nuevos glóbulos rojos. Algunos de estos parásitos se diferencian para formar gametocitos, la forma sexual del parásito. Estos pueden ser tomados por el mosquito en donde los gametos femeninos y masculinos se forman, fusionan y diferencian en ooquistes en la matriz extracelular del intestino medio del mosquito. Los esporozoitos se forman dentro del ooquiste y una vez que salen migran a la glándula salival para la administración al próximo huésped durante la alimentación de su sangre para la continuidad y supervivencia del parásito.

 Otras formas de malaria incluyen una forma de malaria recidivante causada por *P. vivax*, responsable de morbilidad significativa, que puede causar formas virulentas de la enfermedad con algunas muertes y es principalmente un problema fuera de África. *P. knowlesi* se encuentra en el

30

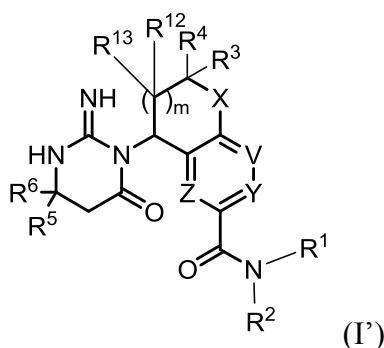
Sudeste de Asia es un parásito zoonótico que afecta normalmente a macacos de cola larga, pero se demostró que infecta humanos en Borneo Malayo.

La artemisinina en combinación con fármacos asociados se ha convertido en un pilar en el tratamiento y control de la malaria. Sin embargo, debido a la creciente amenaza de la resistencia al fármaco del tratamiento conjunto a base de artemisina (ACT), el desarrollo de nuevos antipalúdicos con dianas novedosas que inhiben múltiples etapas en el ciclo de vida del parásito es una prioridad urgente en el campo de control de la malaria. Tales antipalúdicos novedosos, como monoterapias o fármacos asociados a ACT, podrían ser grandes pasos en camino a la eliminación de la malaria ya que hay una probabilidad reducida de la presencia de parásitos con mutaciones de resistencia preexistentes en la población de parásitos.

Actualmente, las proteasas de ácido aspártico son dianas principales para el desarrollo de fármacos: la proteasa de ácido aspártico de VIH se ha dirigido de manera exitosa con un fármaco en uso clínico; los inhibidores que se dirigen a la renina humana, BACE1 y gamma-secretasa se desarrollaron o se encuentran en desarrollo clínico. En el espacio de los fármacos antipalúdicos, se identificaron las proteasas de ácido aspártico de *P. falciparum*, plasmepsina X y IX (PMX y PMIX), como dianas potenciales ya que los inhibidores bloquean la salida e invasión del parásito de la célula huésped y previenen la maduración de algunas proteínas roptris y micronemales necesarias para este proceso (Pino P, Caldelari R, Mukherjee B, Vahokoski J, Klages N, Maco B, et al. A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX y X essential for invasion y egress. Science. 2017;358(6362):522-8.)

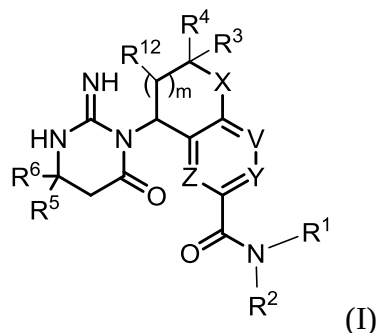
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I'):



en donde X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ se describen a continuación.

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I):



en donde X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R¹² se describen a continuación.

En la presente también se describen métodos de tratamiento contra infecciones de *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') y (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable. En la presente también se describen métodos de tratamiento contra infecciones de *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') y (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente también se describen métodos de tratamiento contra la malaria que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') y (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso de composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de la invención), o un tautómero de esta, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, que están opcionalmente junto a uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en un portador aceptable (por ejemplo, farmacéuticamente aceptable) o diluyente, para el tratamiento contra la malaria.

Además, la presente invención proporciona métodos para el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más de los excipientes farmacéuticos para el tratamiento contra infecciones de *Plasmodium*, el tratamiento contra la malaria, la inhibición de plasmepsina X, o la inhibición dual de plasmepsina X y plasmepsina IX. También se proporcionan métodos para el uso de las combinaciones de los compuestos o sales junto con uno o más agentes adicionales activos desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención proporciona además métodos para la inhibición de plasmepsina X, o la inhibición dual de la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX y para el tratamiento, prevención, mejora y/o retraso de la aparición de las enfermedades o trastornos, donde la inhibición de plasmepsina X y/o plasmepsina IX tiene o puede tener un efecto terapéutico, por ejemplo, contra la malaria.

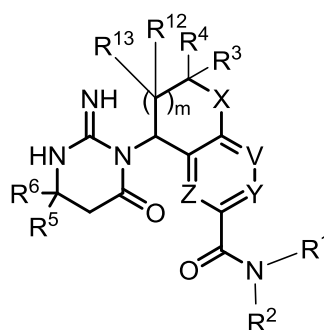
La presente invención proporciona además métodos para la inhibición de proteasas de ácido aspártico de *P. falciparum*. La presente invención proporciona además métodos para bloquear el crecimiento de *P. falciparum* al inhibir la plasmepsina X. La presente invención proporciona además métodos para bloquear el crecimiento de *P. falciparum* al inhibir tanto PMX como plasmepsina IX.

La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento contra la malaria al inhibir la plasmepsina X. La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento contra la malaria al inhibir tanto PMX como plasmepsina IX.

Estas y otras formas de realización de la invención, que se describen en detalle a continuación o serán claras para los expertos en la materia, se incluyen dentro del alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente se describen compuestos que tienen la Fórmula estructural (I'):



(I')

o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es un enlace, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ o NH;

Y es CR⁹ o N, en donde cuando Y es N, Z es CR¹¹ y V es CR¹⁰;

V es CR¹⁰ o N, en donde cuando V es N, Z es CR¹¹ e Y es CR⁹;

Z es CR¹¹ o N, en donde cuando Z es N, V es CR¹⁰ e Y es CR⁹;

R¹ es un heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o cuando se toma con R², y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el

heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o anillo que contiene nitrógeno está

5 sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilC₃-C₆cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

10 R² es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH o cuando se toma con R¹, y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquil o cuando se toma con R⁴ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

20 R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquil o cuando se toma con R³ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

25 R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁶ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

30 R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸),

$N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$ o cuando se toma con R^5 forma un C_3-C_6 cicloalquilo o C_3-C_6 heterocicloalquilo;

R^7 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, COC C_1-C_6 alquilo o COOC C_1-C_6 alquilo;

- 5 R^8 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, COC C_1-C_6 alquilo o COOC C_1-C_6 alquilo;

R^9 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), $N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

- 10 R^{10} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), $N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8),

- 15 $N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), $N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

- 20 R^{13} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), $N(R^7)(R^8)$ o C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

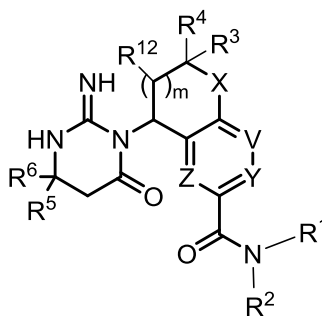
cada caso de R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), $N(R^7)(R^8)$ y C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$;

- 25 n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En la presente también se describen compuestos que tienen la Fórmula estructural

(I'):



(I)

o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH;

5 Y es CR⁹ o N, en donde cuando Y es N, Z es CR¹¹ y V es CR¹⁰;

V es CR¹⁰ o N, en donde cuando V es N, Z es CR¹¹ e Y es CR⁹;

Z es CR¹¹ o N, en donde cuando Z es N, V es CR¹⁰ e Y es CR⁹;

;

10 R¹ es un heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o cuando se toma con R², y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

15 R² es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH o cuando se toma con R¹, y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

20 R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁴ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^3 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo;

5 R^5 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^6 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo;

10 R^6 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^5 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo;

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilOH;

15 R^8 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilOH;

R^9 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

20 R^{10} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

25 R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8); y
m es 0, 1 o 2.

30 En las formas de realización descritas en la presente, X es un enlace, $C(R^{14})_2$, O, S, SO, SO₂ o NH. En ciertas formas de realización descritas en la presente X es un enlace. En ciertas

formas de realización, X es $C(R^{14})_2$, en donde R^{14} se analiza con mayor detalle a continuación. En ciertas formas de realización, X es un enlace, CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O, $CH(OCH_3)$, SO_2 o CF_2 . En otras formas de realización X es CH_2 , O, S, SO, SO_2 o NH. En ciertas formas de realización, X es CH_2 . En las formas de realización descritas en la presente, X es O. En las formas de realización descritas en la presente, X es S. En las formas de realización descritas en la presente, X es SO. En las formas de realización descritas en la presente, X es SO_2 . En las formas de realización descritas en la presente, X es NH. En las formas de realización descritas en la presente, X es O o SO_2 .

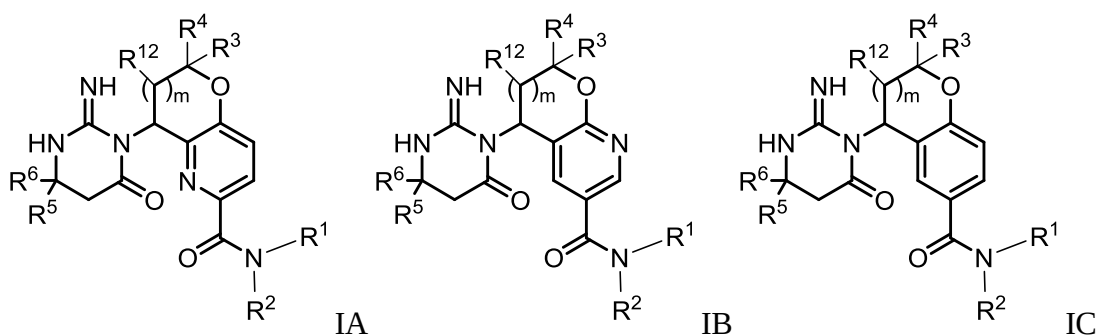
En las formas de realización descritas en la presente, Y es CR^9 o N. En ciertas formas de realización, Y es CR^9 , en donde R^9 se analiza en detalle a continuación. En ciertas formas de realización, Y es N. En ciertas formas de realización, Y es CH. En ciertas formas de realización, en donde cuando Y es N, Z es CR^{11} y V es CR^{10} .

En las formas de realización descritas en la presente, V es CR^{10} o N. En ciertas formas de realización, V es CR^{10} , R^{10} se analiza en detalle a continuación. En ciertas formas de realización, V es N. En ciertas formas de realización, V es CH. En ciertas formas de realización, en donde cuando V es N, Z es CR^{11} e Y es CR^9 .

En las formas de realización descritas en la presente, Z es CR^{11} o N. En ciertas formas de realización, Z es CR^{11} , R^{11} se analiza en detalle a continuación. En ciertas formas de realización, Z es CH. En ciertas formas de realización, Z es N. En ciertas formas de realización, en donde cuando Z es N, V es CR^{10} e Y es CR^9 .

En ciertas formas de realización, X es O, Y y V son cada uno CH y Z es N. En ciertas formas de realización, X es O, Y y Z son cada uno CH y V es N. En ciertas formas de realización, X es O y V, Y y Z son todos simultáneamente CH.

Estas formas de realización se representan como las Fórmulas IA -IC:



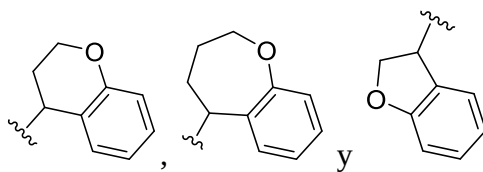
En las formas de realización descritas en la presente, R^1 es un heterocicloalquilo, C_3 -

C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o cuando se toma con R², y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilC₃-C₆cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸).

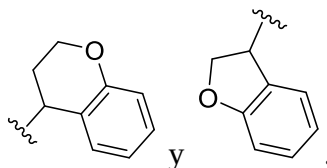
En las formas de realización descritas en la presente, R¹ es un heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o cuando se toma con R², y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸).

En ciertas formas de realización, R¹ es un anillo bicíclico. En ciertas formas de realización, R¹ es un heterobicicloalquilo bicíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo bicíclico, arilo bicíclico o cuando se toma con R² y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo bicíclico que contiene nitrógeno. En ciertas formas de realización, R¹ es un heterobicicloalquilo bicíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo bicíclico, arilo bicíclico o cuando se toma con R² y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo bicíclico que contiene nitrógeno, en donde uno de los anillos es un anillo de benceno. En ciertas formas de realización, R¹ es un heterobicicloalquilo bicíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo bicíclico, C₁-C₆alquilfenilo o cuando se toma con R² y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo bicíclico que contiene nitrógeno, en donde uno de los anillos del heterobicicloalquilo bicíclico, C₃-C₁₂cicloalquilo bicíclico o cuando se toma con R² y el nitrógeno al cual están unidos, es un anillo de benceno.

En ciertas formas de realización, R¹ es un heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y óxidos de estos. Los ejemplos no limitativos de grupos heterobicicloalquilo bicíclicos incluyen, entre otros,

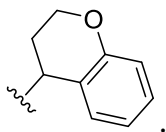


Los ejemplos no limitativos de grupos heterobicicloalquilo bicíclicos incluyen, entre otros,



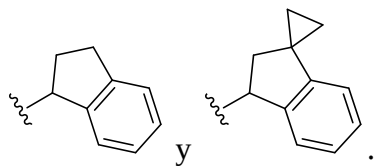
5

En ciertas formas de realización, R^1 es

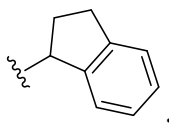


En ciertas formas de realización, R^1 es un C_3 - C_{12} cicloalquilo. En ciertas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo bicíclico. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros:

10



Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros:

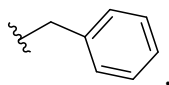


15

En ciertas formas de realización, R^1 es un anillo arilo. Los ejemplos adecuados de arilos incluyen, entre otros, grupos arilo monocíclico tales como, grupos arilo bicíclico y fenilo tales como naftilo.

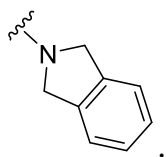
En ciertas formas de realización, R^1 es un anillo C_1 - C_6 alquilarilo. Los ejemplos adecuados de C_1 - C_6 alquilarilos incluyen, entre otros:

20



En ciertas formas de realización, R^1 se toma con R^2 y forma un anillo que contiene nitrógeno. Los ejemplos adecuados de anillos que contienen nitrógeno incluyen, entre otros,

5 ciertas formas de realización, R^1 se toma con R^2 y forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno es una indolina. En ciertas formas de realización, R^1 se toma con R^2 y forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno es:



En ciertas formas de realización, R^1 no está sustituido. En otras formas de

10 realización, R^1 está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOC $_1$ - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilC $_3$ - C_6 cicloalquilo, arilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOhaloC $_1$ - C_6 alquilo, haloC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8). En otras formas de realización, R^1

15 está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, haloC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8).

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con 1 sustituyente. En ciertas

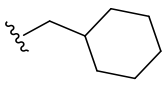
20 formas de realización, R^1 está sustituido con 2 sustituyentes. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con 3 sustituyentes. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con 4 sustituyentes. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con 5 sustituyentes.

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodina. En ciertas formas de realización, R^1 está

25 sustituido con CN. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con OH. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con un grupo oxo. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En

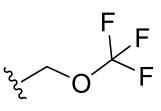
ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con COOH. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilCOOC $_1$ - C_6 alquilo.

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquil C_3 - C_6 cicloalquilo.

Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros . En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con arilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, fenilo.

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo.

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 -

C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre otros, .

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describen en detalle a continuación.

En ciertas formas de realización, R^1 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en bromo, flúor, cloro, metilo, OH, halógeno, CN oxo, metoximetilo, $COOCH_2CH_3$ y trifluorometilo.

En ciertas formas de realización descritas en la presente, R^2 es hidrógeno, C_1 -

C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH o cuando se toma con R¹, y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

En ciertas formas de realización, R² es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R² es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R² es COOH. En ciertas formas de realización, R² es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R² es C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo.

En ciertas formas de realización, R² es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R² es C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e isobutanol.

En ciertas formas de realización, R² se toma con R¹ y forma un anillo que contiene nitrógeno. Los ejemplos adecuados de anillos que contienen nitrógeno incluyen, entre otros, aziridinilo, azirininilo, azetidininilo, azete, indolina, pirrolidinilo, pirrolilo, piperidinilo y piridinilo. En ciertas formas de realización, R² se toma con R¹ y forma una indolina.

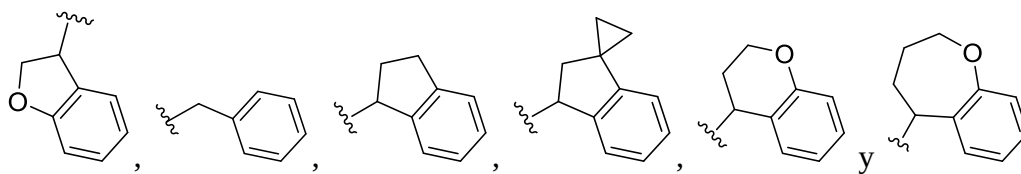
En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno no está sustituido. En otras formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 1 sustituyente. En ciertas

formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 2 sustituyentes. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 3 sustituyentes. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 4 sustituyentes. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con 5 sustituyentes.

5 En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodina. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con CN. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con OH. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con alcoxi. Los alcoxi adecuados
10 incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con C₁-C₆alquilalcoxi. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con COOH.

En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con
15 C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-
20 hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R¹ está sustituido con haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización,
25 R¹ está sustituido con C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con CON(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con N(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), en donde R⁷ y R⁸ se describen en
30 detalle a continuación.

En ciertas formas de realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

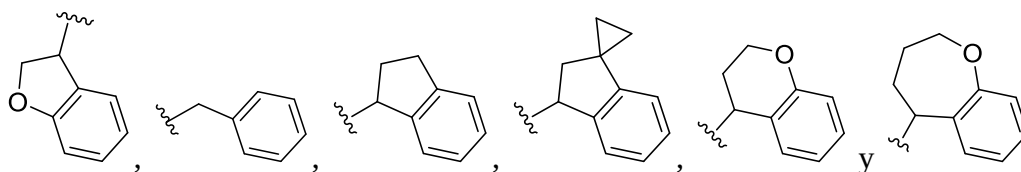


en donde R^1 está sustituido o no sustituido con 1 to 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, oxo, COOC $_1$ - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquil C_3 - C_6 cicloalquilo, arilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilOH; y

R^8 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilOH.

En ciertas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

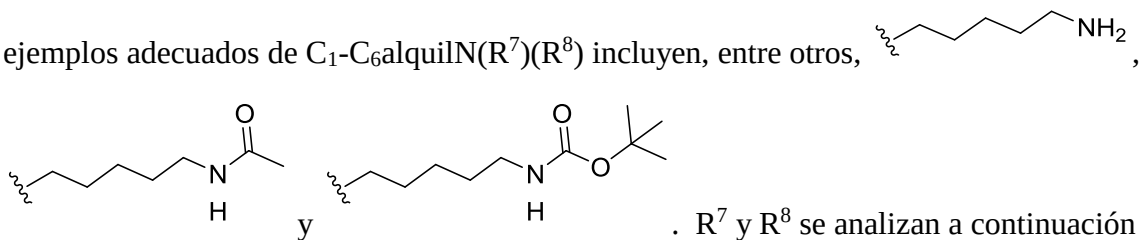


en donde R^1 está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, OH, NH_2 , CH_2OH , metoxi, flúor, fenilo, ciclohexilo, cloro, trifluorometilo, CH_2 ciclohexilo, CH_2OCHF_2 y $COOCH_2CH_3$.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^3 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8), C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8), C_1 - C_6 alquil(OCH $_2$ CH $_2$) $_n$ N(R^7)(R^8) o C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 - C_6 alquilo o cuando se toma con R^4 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización de los compuestos descritos en la presente, R^3 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^4 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo; En ciertas formas de realización, R^3 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^3 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro,

bromo, y yodina. En ciertas formas de realización, R^3 es CN. En ciertas formas de realización, R^3 es OH.

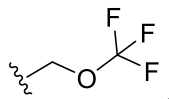
En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^3 es COOH. En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^3 es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^3 es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^3 es CON(R^7)(R^8). Los ejemplos adecuados de N(R^7)(R^8) incluyen, entre otros, CONH $_2$ y CON(CH $_3$) $_2$. En ciertas formas de realización, R^3 es N(R^7)(R^8). Los ejemplos adecuados de N(R^7)(R^8) incluyen, entre otros, NH $_2$ y N(CH $_3$) $_2$. En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8). Los ejemplos adecuados de C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) incluyen, entre otros,



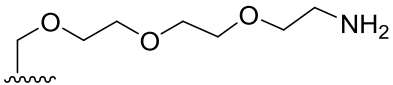
detalle.

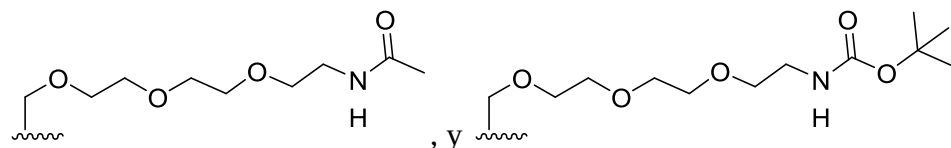
En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos

adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros,



En ciertas formas de realización, R^3 es C_1 - C_6 alquil(OCH $_2$ CH $_2$) $_n$ N(R^7)(R^8). R^7 , R^8 y n se analizan a continuación en detalle. Los ejemplos adecuados de C_1 -

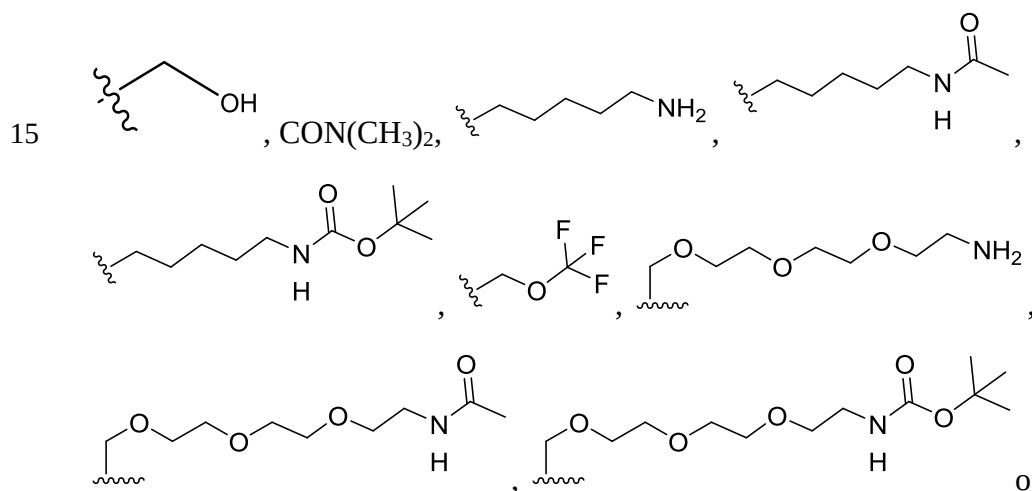
C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) incluyen, entre otros, ,

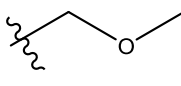


Con respecto a los compuestos descritos en la presente, n es 1, 2, 3 o 4. En ciertas formas de realización, n es 1. En ciertas formas de realización, n es 2. En ciertas formas de realización, n es 3. En ciertas formas de realización, n es 4.

En ciertas formas de realización, R³ se toma con R⁴ y forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R³ se toma con R⁴ y forma un C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R³ se toma con R⁴ y forma un C₃-C₆heterocicloalquilo. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, entre otros, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona, y pirrolidinona, y óxidos de estos.

En ciertas formas de realización, R³ es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, OH, metoxi,



En ciertas formas de realización, R³ es hidrógeno, metilo, etilo o .

En ciertas formas de realización, R³ se toma con R⁴ para formar oxetanilo.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R⁴ es hidrógeno, halógeno,

CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo o cuando se toma con R³ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización de los compuestos

5 descritos en la presente, R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R³ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo; En ciertas formas de realización, R⁴ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁴ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro,

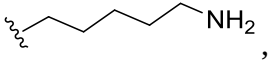
10 bromo, o iodina. En ciertas formas de realización, R⁴ es CN. En ciertas formas de realización, R⁴ es OH.

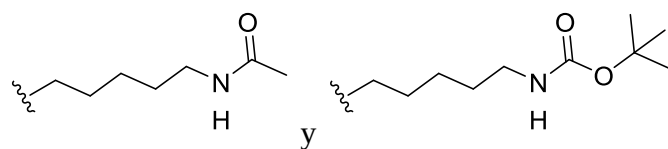
En ciertas formas de realización, R⁴ es C₁-C₆alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R⁴ es C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es COOH. En ciertas formas de

15 realización, R⁴ es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R⁴ es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-

20 dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas

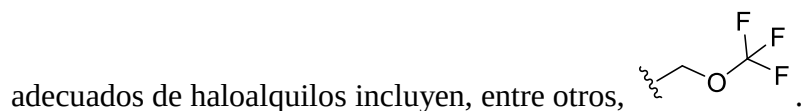
25 de realización, R⁴ es C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R⁴ es CON(R⁷)(R⁸). Los ejemplos adecuados de N(R⁷)(R⁸) incluyen, entre otros, CONH₂ y CON(CH₃)₂. En ciertas formas de realización, R⁴ es N(R⁷)(R⁸). Los ejemplos adecuados de N(R⁷)(R⁸) incluyen, entre otros, NH₂ y N(CH₃)₂. En ciertas formas de realización, R⁴ es C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸). Los

30 ejemplos adecuados de C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) incluyen, entre otros, ,

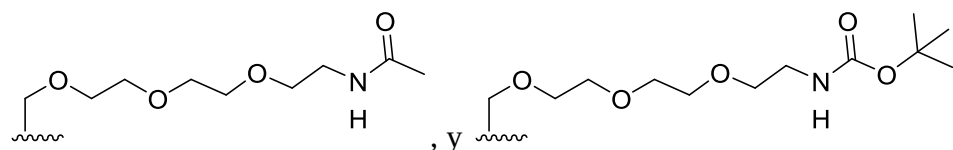
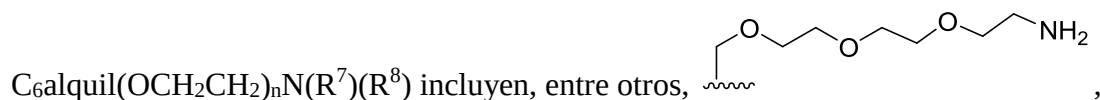


y . R^7 y R^8 se analizan a continuación en más detalle.

En ciertas formas de realización, R^4 es C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos



5 En ciertas formas de realización, R^4 es C_1 - C_6 alquil(OCH₂CH₂)_nN(R^7)(R^8). R^7 , R^8 se analizan en detalle a continuación y n se analiza anteriormente. Los ejemplos adecuados de C_1 -



En ciertas formas de realización, R^4 se toma con R^3 y forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o
 10 C_3 - C_6 heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R^4 se toma con R^3 y forma un C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^4 se toma con R^3 y forma un C_3 - C_6 heterocicloalquilo. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, entre otros,
 15 piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona, y pirrolidinona, y óxidos de estos.

En ciertas formas de realización, R^4 es hidrógeno o metilo. En ciertas formas de realización, R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o . En ciertas formas de realización, R^4 se toma con R^3 para formar oxetanilo. En ciertas formas de realización, R^3 y R^4 son ambos hidrógeno,
 20 metilo o etilo.

En ciertas formas de realización, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^5 es hidrógeno, halógeno,

CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁶ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R⁵ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁵ es halógeno. Los halógenos
 5 adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R⁵ es CN. En ciertas formas de realización, R⁵ es OH.

En ciertas formas de realización, R⁵ es C₁-C₆alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R⁵ es C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo. En ciertas formas de realización, R⁵ es COOH. En ciertas formas de
 10 realización, R⁵ es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R⁵ es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁵ es C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-
 15 dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R⁵ es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas
 20 de realización, R⁵ es C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R⁵ es CON(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, R⁵ es N(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, R⁵ es C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸). R⁷ y R⁸ se analizan a continuación en detalle.

En ciertas formas de realización, R⁵ se toma con R⁶ y forma un C₃-C₆cicloalquilo o
 25 C₃-C₆heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R⁵ se toma con R⁶ y forma un C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁵ se toma con R⁶ y forma un C₃-C₆heterocicloalquilo. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo,
 30 tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona, y pirrolidinona, y óxidos de estos.

En ciertas formas de realización, R^5 es metilo, etilo o *t*-butilo.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^6 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^5 forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R^6 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^6 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^6 es CN. En ciertas formas de realización, R^6 es OH.

En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^6 es COOH. En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^6 es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^6 es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^6 es CON(R^7)(R^8). En ciertas formas de realización, R^6 es N(R^7)(R^8). En ciertas formas de realización, R^6 es C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8). R^7 y R^8 se analizan a continuación en detalle.

En ciertas formas de realización, R^6 se toma con R^5 y forma un C_3 - C_6 cicloalquilo o C_3 - C_6 heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, R^6 se toma con R^5 y forma un C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^6 se toma con R^5 y forma un C_3 - C_6 heterocicloalquilo. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona, y pirrolidinona, y óxidos de estos.

En ciertas formas de realización, R⁶ es metilo, etilo o *t*-butilo.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R⁷ es hidrógeno, C₁-

- 5 C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, COC₁-C₆alquilo o COOC₁-C₆alquilo. En ciertas formas de realización, R⁷ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH.

- En ciertas formas de realización, R⁷ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁷ es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R⁷ es COOH. En ciertas formas de
10 realización, R⁷ es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁷ es C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-
15 metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R⁷ es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R⁷ es C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes
20 adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En ciertas formas de realización, R⁷ es COC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, COCH₃. En ciertas formas de realización, R⁷ es COOC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, COOCH₃.

- Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R⁸ es hidrógeno, C₁-
25 C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, COC₁-C₆alquilo o COOC₁-C₆alquilo. En ciertas formas de realización, R⁸ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH.

- En ciertas formas de realización, R⁸ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁸ es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R⁸ es COOH. En ciertas formas de
30 realización, R⁸ es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁸ es C₁-

C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *ter*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R⁸ es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R⁸ es C₁-C₆alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En ciertas formas de realización, R⁸ es COC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, COCH₃. En ciertas formas de realización, R⁸ es COOC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, COOCH₃.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R⁹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸) o N(R⁷)(R⁸). En ciertas formas de realización, R⁹ es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R⁹ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R⁹ es CN. En ciertas formas de realización, R⁹ es OH.

En ciertas formas de realización, R⁹ es C₁-C₆alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R⁹ es C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo. En ciertas formas de realización, R⁹ es COOH. En ciertas formas de realización, R⁹ es C₁-C₆alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R⁹ es C₃-C₆cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R⁹ es C₁-C₆alquilo. Los ejemplos de grupos C₁-C₆alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *ter*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R⁹ es haloC₁-C₆alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas

de realización, R^9 es C_1-C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^9 es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^9 es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^9 es C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

5 Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^{10} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC $_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$ o $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{10} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{10} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^{10} es CN. En
10 ciertas formas de realización, R^{10} es OH.

En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alquilOC $_1-C_6$ alquilo. En ciertas formas de realización, R^{10} es COOH. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_3-C_6 cicloalquilo.
15 Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1-C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^{10} es halo C_1-C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros,
20 metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^{10} es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{10} es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{10} es C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilOC $_1-C_6$ alquilo, C_1-C_6 alquilCOOH, COOH, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alquilo, halo C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{11} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{11} es halógeno. Los halógenos
30

adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^{11} es CN. En ciertas formas de realización, R^{11} es OH.

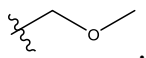
En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alcoxi. Los alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^{11} es COOH. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^{11} es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^{11} es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{11} es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{11} es C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{12} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{12} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^{12} es CN. En ciertas formas de realización, R^{12} es OH.

En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alcoxi. Los grupos alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^{12} es COOH. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alquilo. Los

ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *ter*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^{12} es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^{12} es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{12} es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{12} es C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

En ciertas formas de realización, R^{12} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o

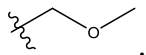


Con respecto a los compuestos descritos en la presente, R^{13} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{13} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{13} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^{13} es CN. En ciertas formas de realización, R^{13} es OH.

En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alcoxi. Los grupos alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^{13} es COOH. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *ter*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^{13} es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, entre

otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^{13} es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{13} es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{13} es C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

En ciertas formas de realización, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En ciertas formas de realización, en donde m es 1 o 2, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1 - C_6 alquilOH, C_1 - C_6 alquilalcoxi y C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo.

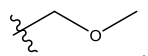
Con respecto a los compuestos descritos en la presente, cada caso de R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{14} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{14} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo, o yodina. En ciertas formas de realización, R^{14} es CN. En ciertas formas de realización, R^{14} es OH.

En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1 - C_6 alcoxi. Los grupos alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo. En ciertas formas de realización, R^{14} es COOH. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1 - C_6 alquilCOOH. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_3 - C_6 cicloalquilo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos de grupos C_1 - C_6 alquilo pueden incluir, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En ciertas formas de realización, R^{14} es halo C_1 - C_6 alquilo. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1 - C_6 alquilOH. Los ejemplos de alcoholes

adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En ciertas formas de realización, R^{14} es $CON(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{14} es $N(R^7)(R^8)$. En ciertas formas de realización, R^{14} es C_1-C_6 alquil $N(R^7)(R^8)$.

- En ciertas formas de realización, en donde X es $C(R^{14})_2$, R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_6 alquilOH, C_1-C_6 alquilalcoxi, C_1-C_6 alquilOC $_1-C_6$ alquilo y C_1-C_6 alquilo.

En ciertas formas de realización, R^{14} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



- Con respecto a los compuestos descritos en la presente, m es 0, 1 o 2. En ciertas formas de realización, m es 0. En ciertas formas de realización, m es 1. En ciertas formas de realización, m es 2.

En ciertas formas de realización, m es 1 y X es O.

En ciertas formas de realización, m es 1 y X es CH_2 .

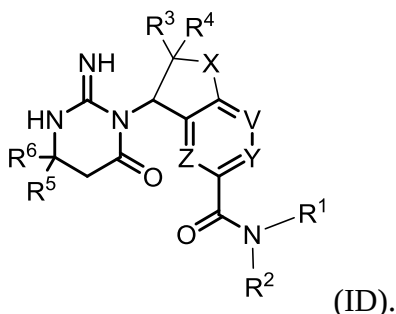
En ciertas formas de realización, m es 0 y X es O.

- En ciertas formas de realización, m es 1 y X es SO_2 .

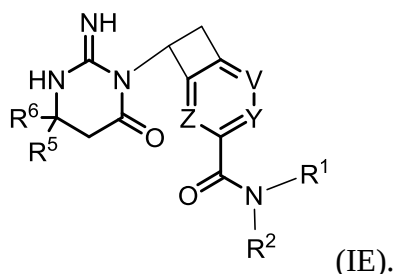
En ciertas formas de realización, m es 0 y X es $C(R^{14})_2$, en donde cada caso de R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_6 alcoxi y C_1-C_6 alquilo.

- En ciertas formas de realización, m es 1 y X es $C(R^{14})_2$, en donde cada caso de R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_6 alcoxi y C_1-C_6 alquilo.

Por ejemplo, en ciertas formas de realización de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), y (IC), m es 1. En la siguiente fórmula (ID), m es 0:



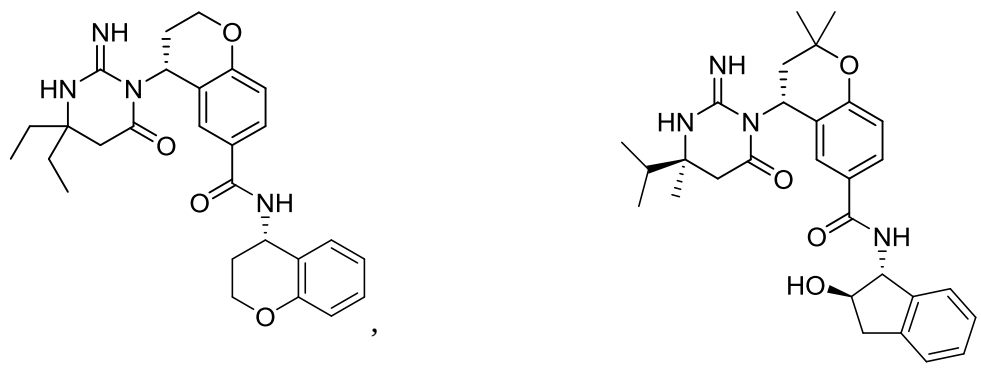
Por ejemplo, en ciertas formas de realización X es un enlace y m es 0, como se muestra en la Fórmula (IE)

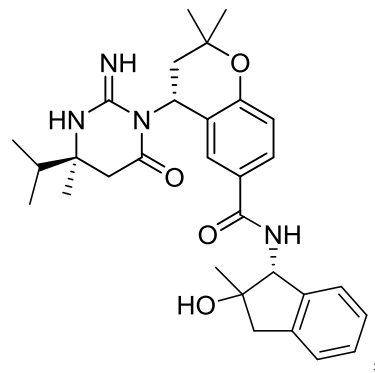
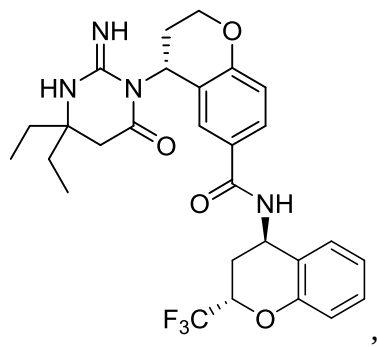
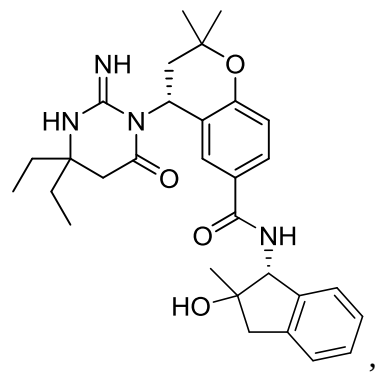
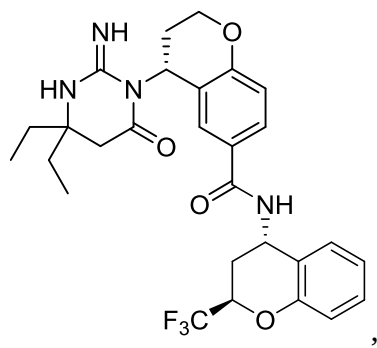
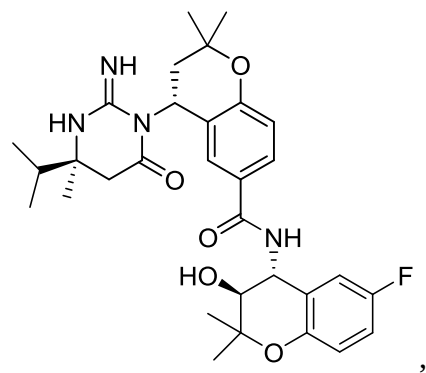
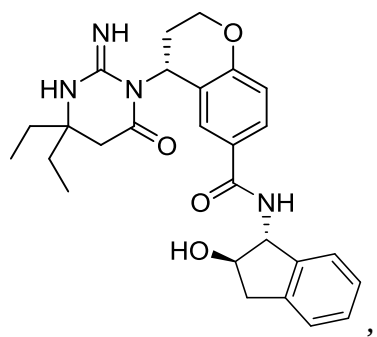
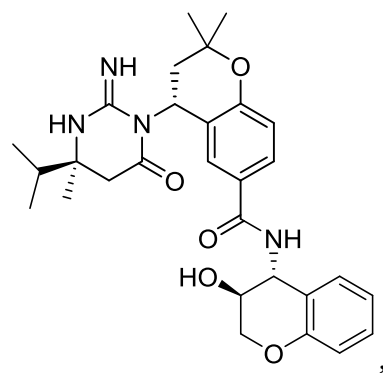
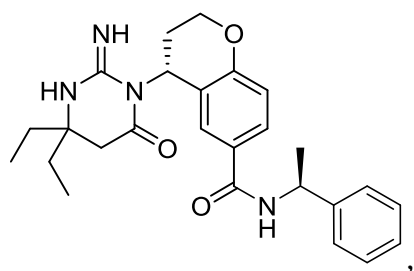


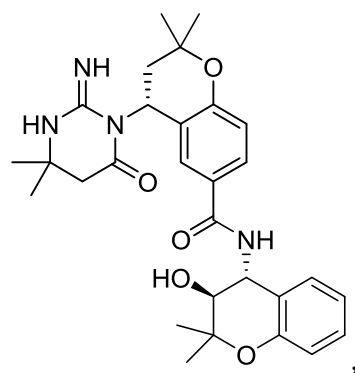
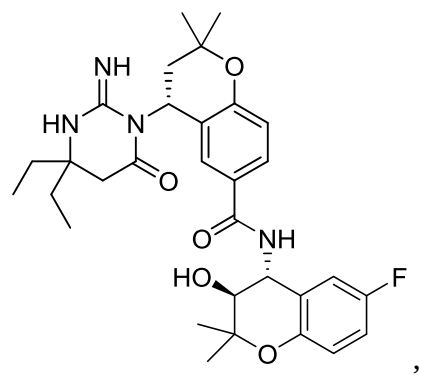
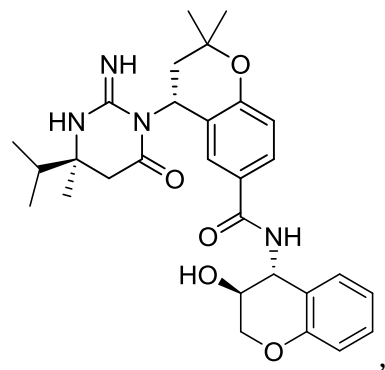
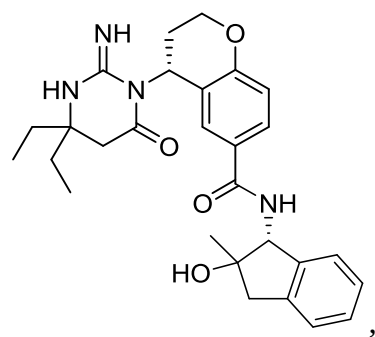
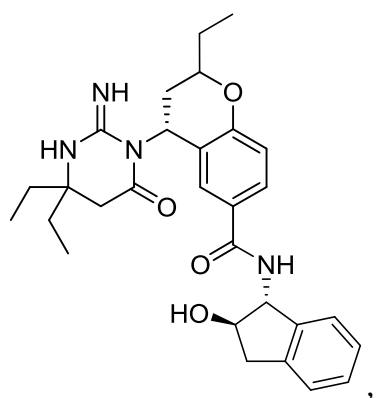
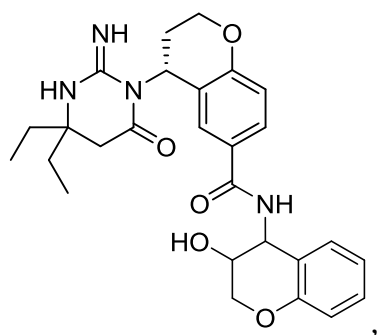
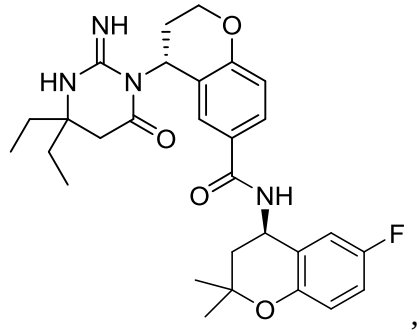
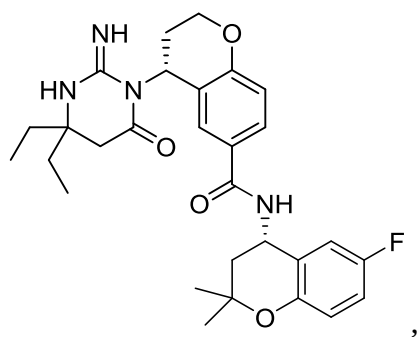
5 En cada una de las diversas formas de realización de la invención, en los compuestos utilizados en los métodos en la presente, cada variable (que incluye aquellas en cada una de Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), y las diversas formas de realización de estas) se debe entender que cada variable se debe seleccionar independientemente de las otras a menos que se indique lo contrario.

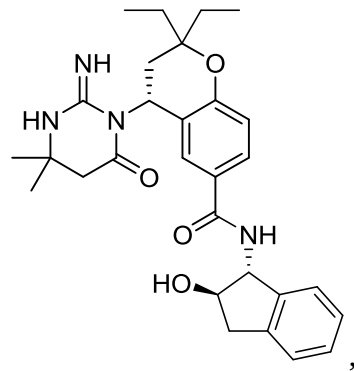
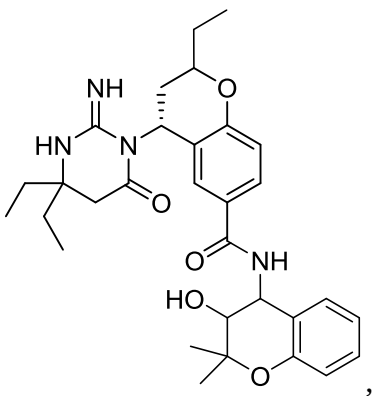
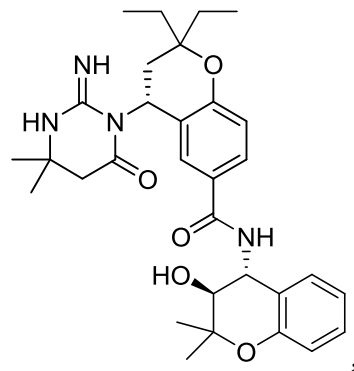
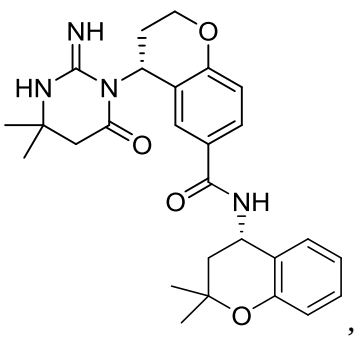
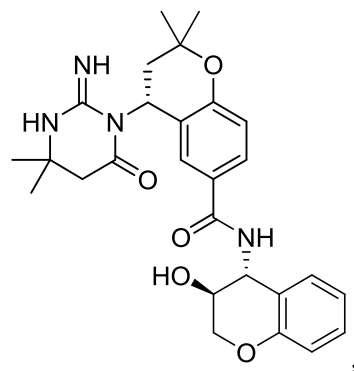
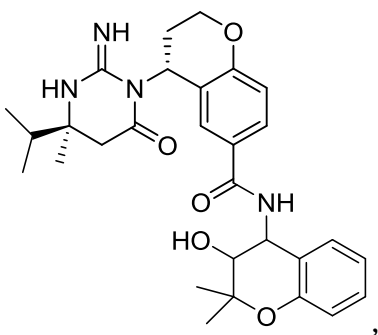
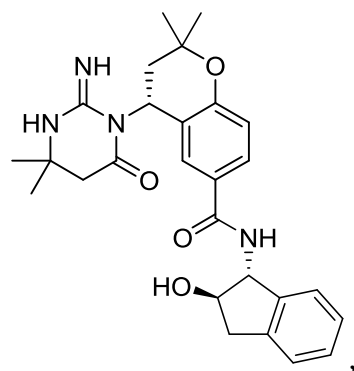
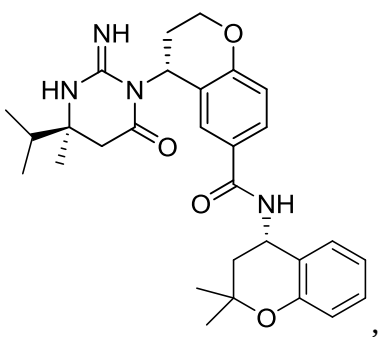
10 En cada una de las diversas formas de realización de la invención, los compuestos utilizados en los métodos en la presente, que incluyen aquellos en cada una de Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) y las diversas formas de realización de estas, pueden salir en diferentes formas de los compuestos, tales como, por ejemplo, cualquier solvato, hidrato, estereoisómero, y tautómero de tales compuestos y de cualesquier sales de estos farmacéuticamente aceptables.

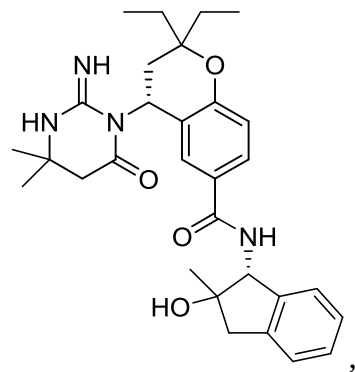
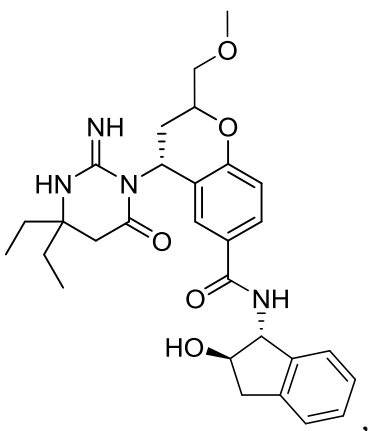
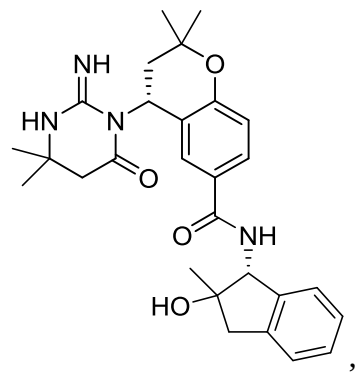
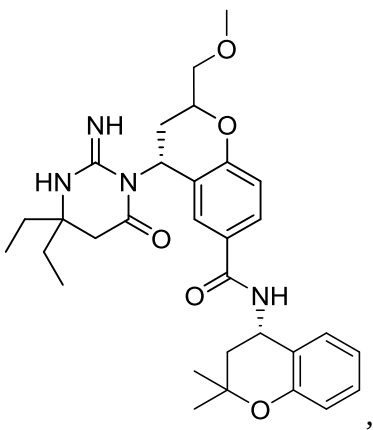
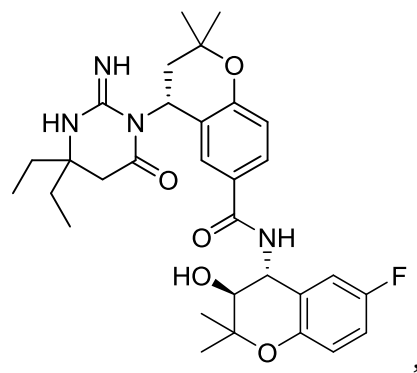
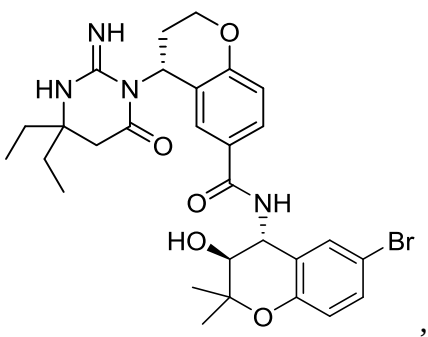
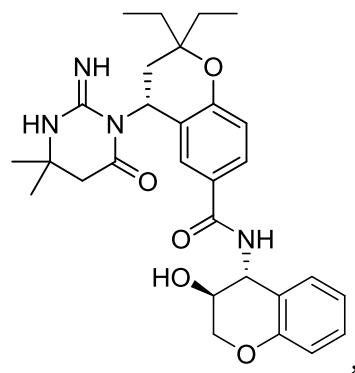
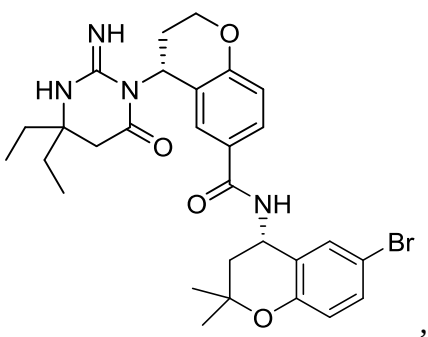
15 En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en la presente incluyen:

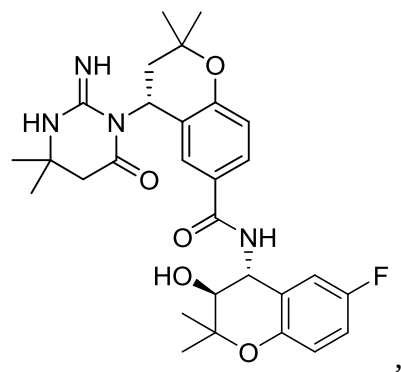
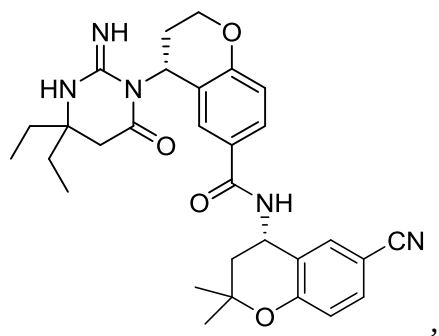
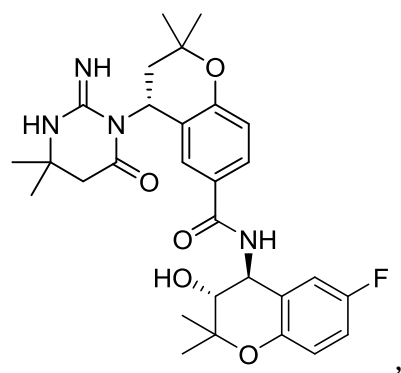
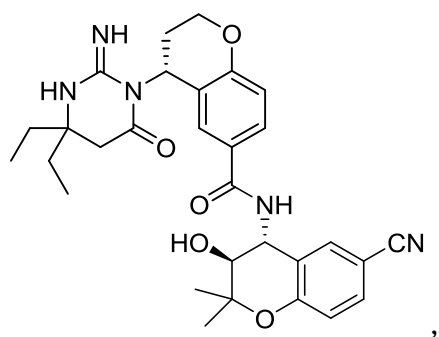
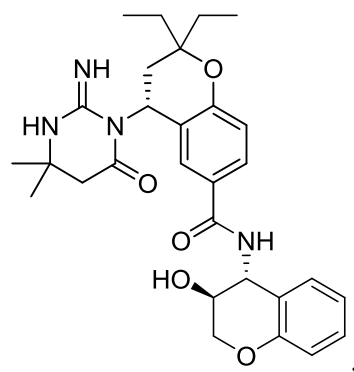
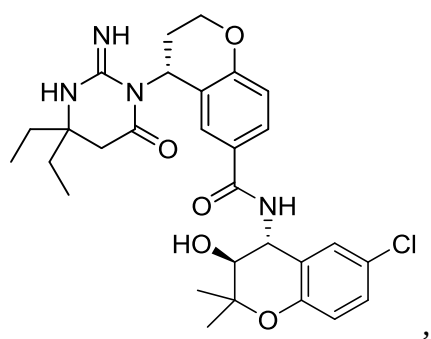
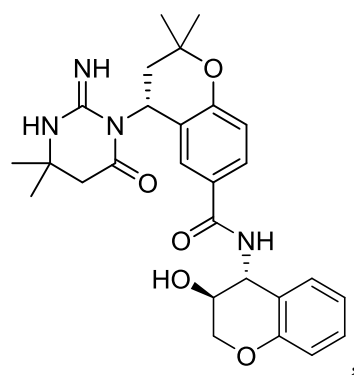
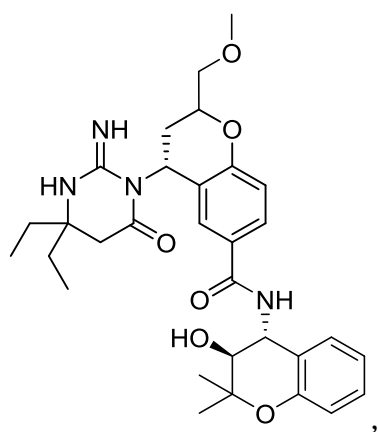


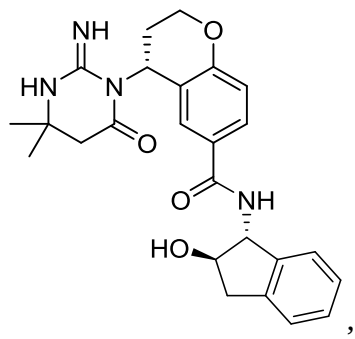
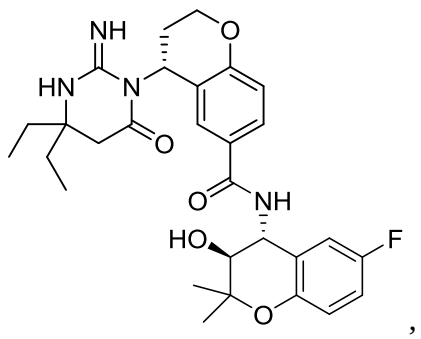
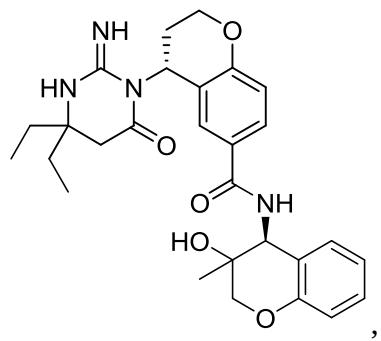
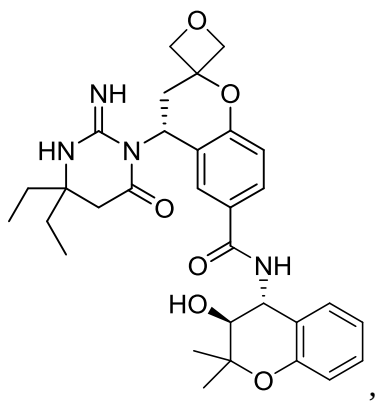
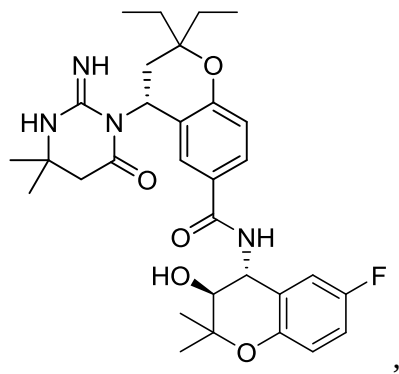
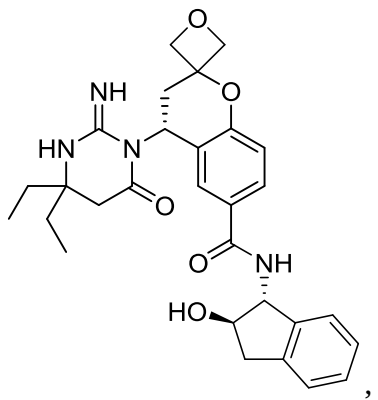
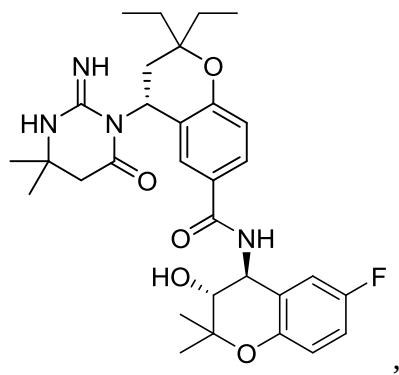
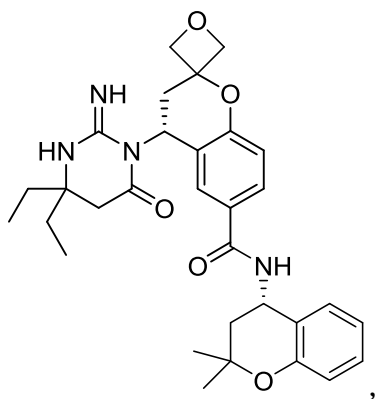


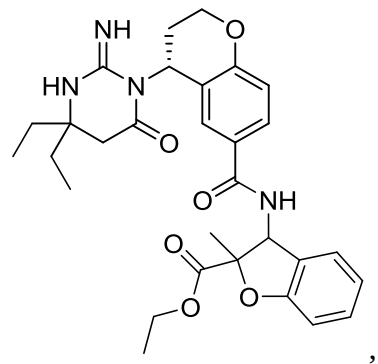
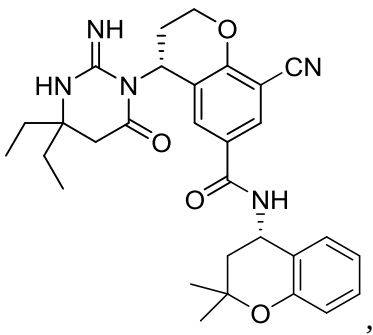
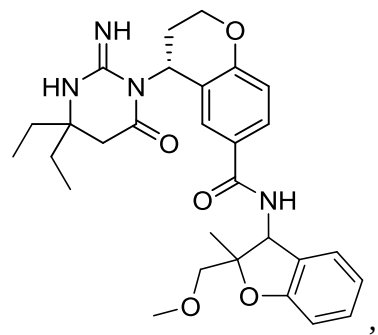
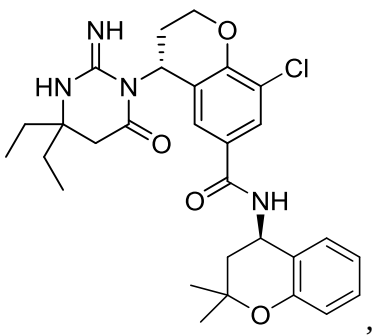
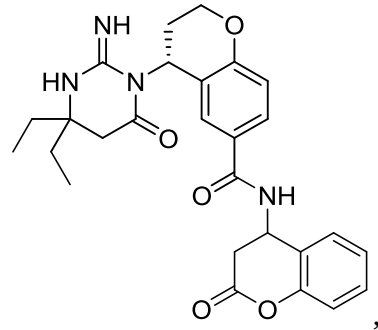
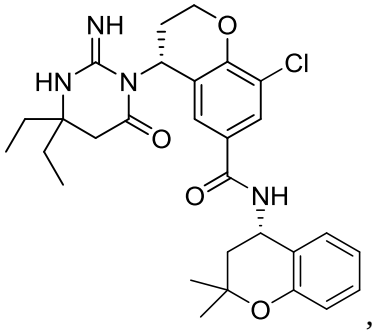
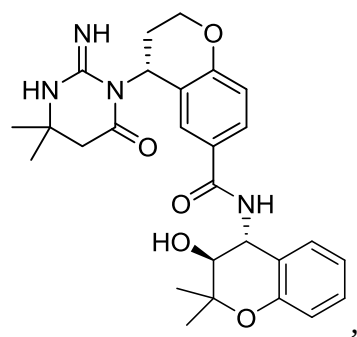
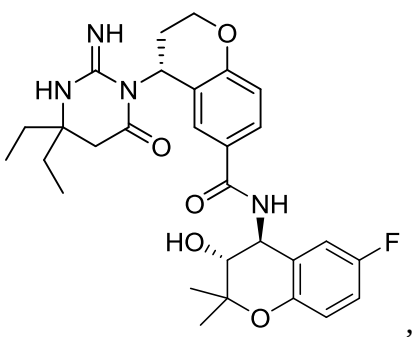


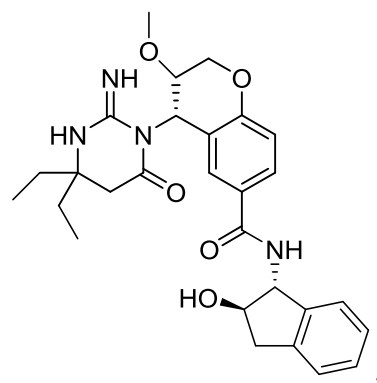
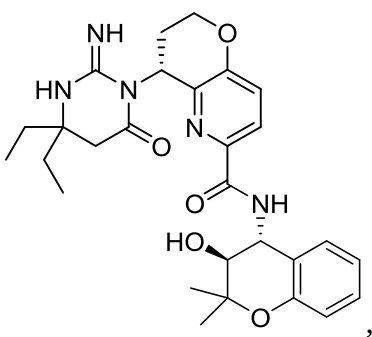
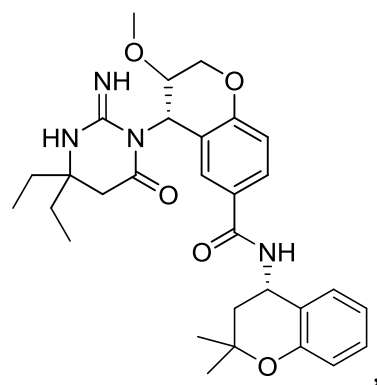
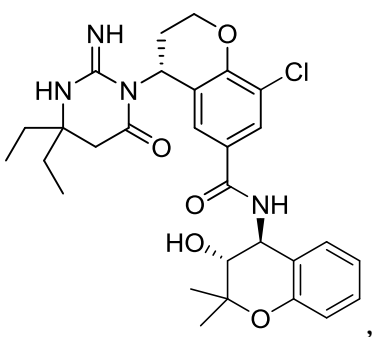
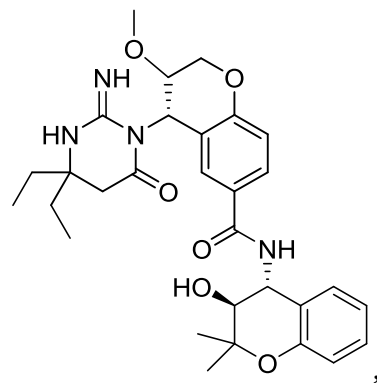
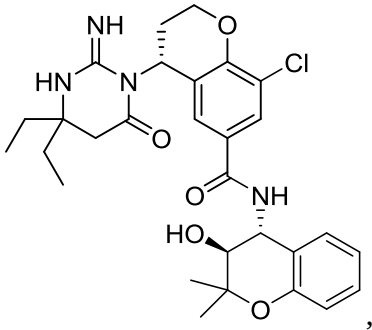
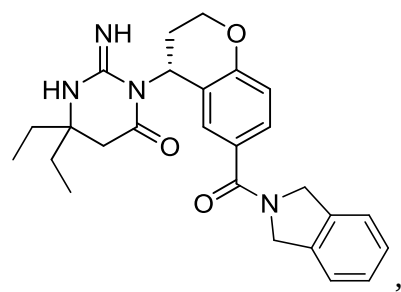
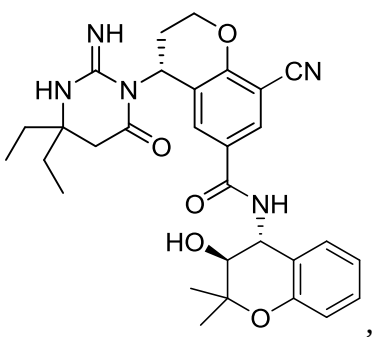


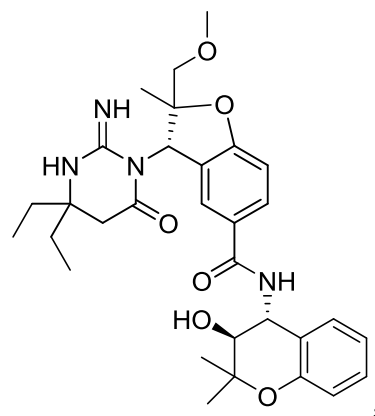
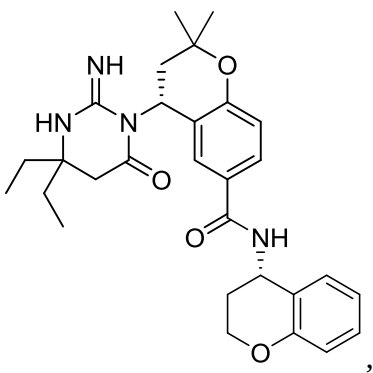
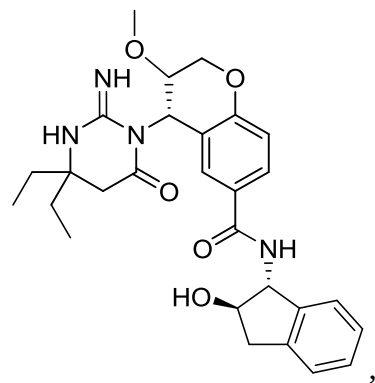
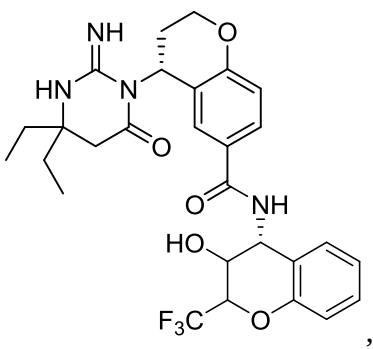
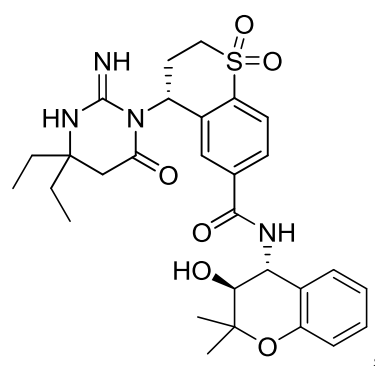
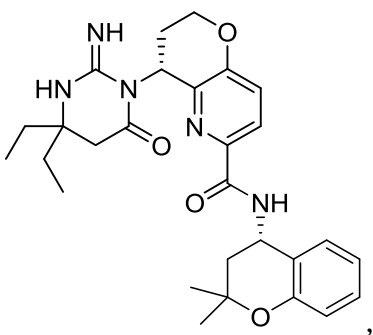
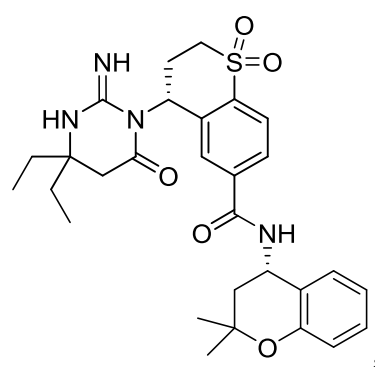
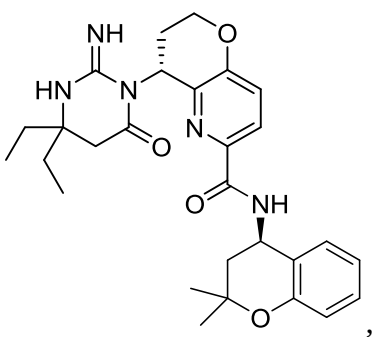


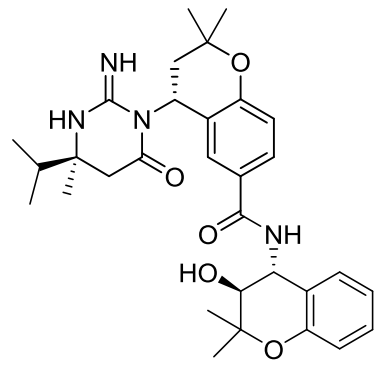
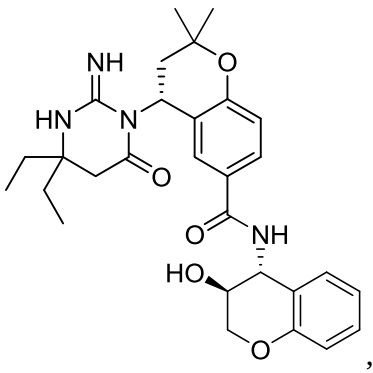
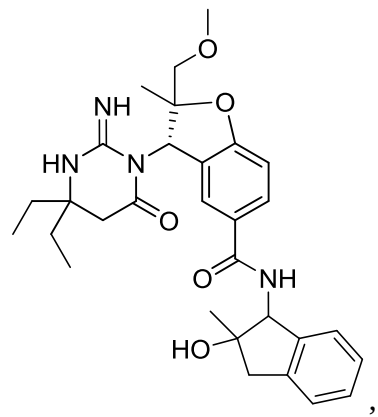
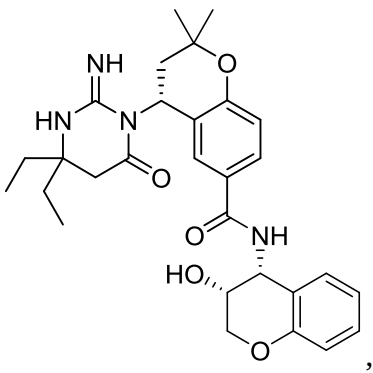
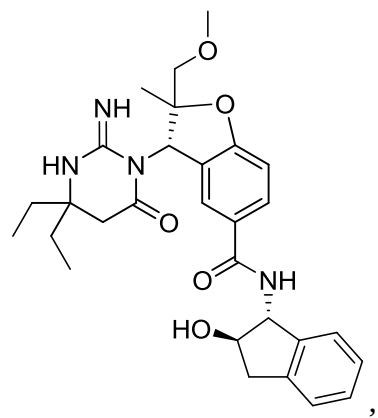
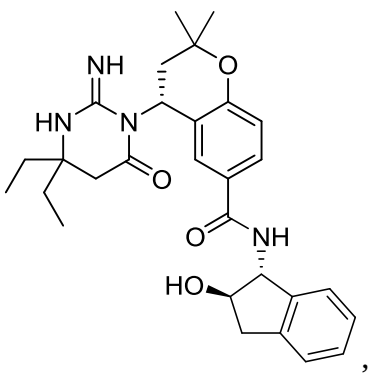
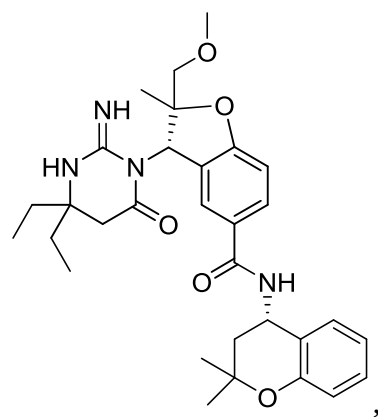
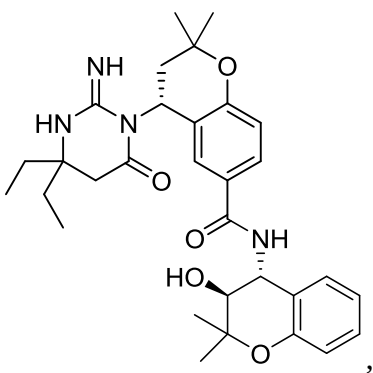


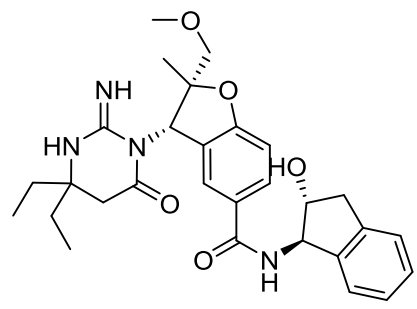
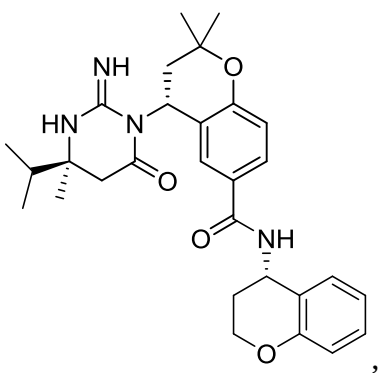


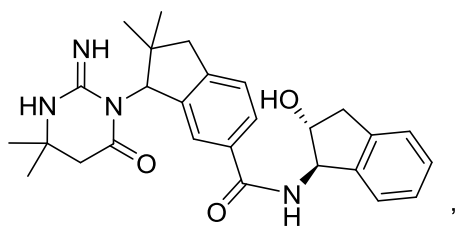
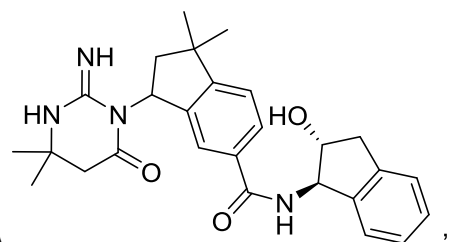
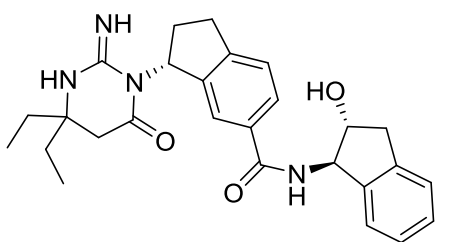
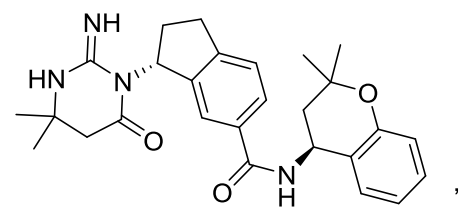
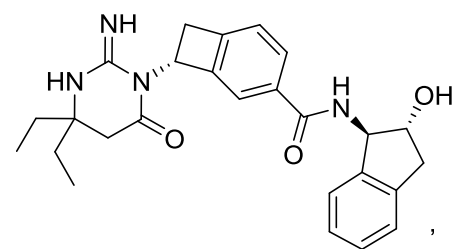
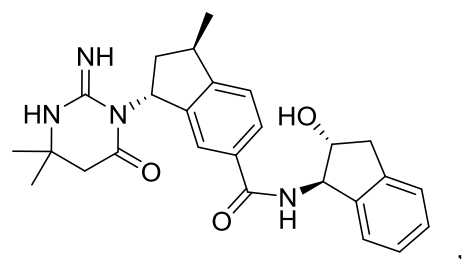
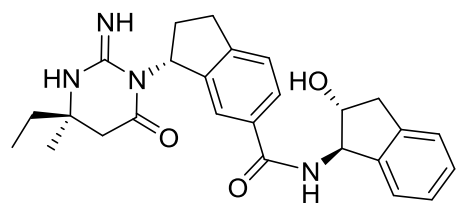
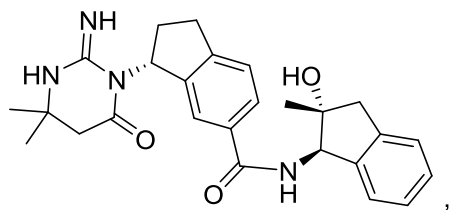
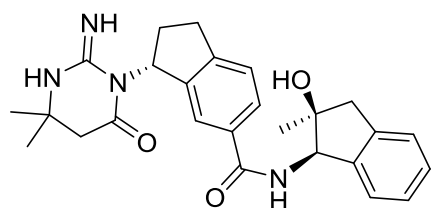
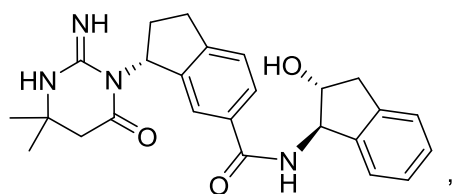


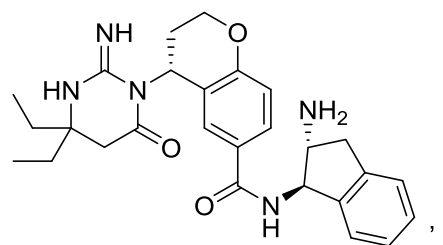
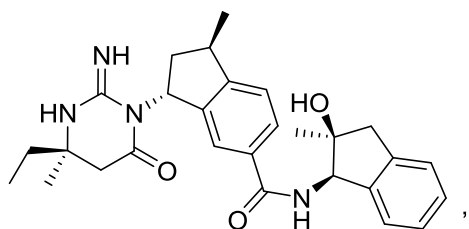
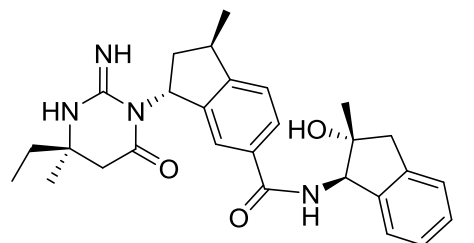
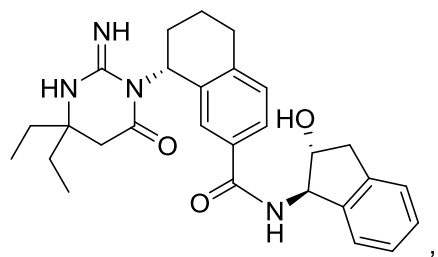
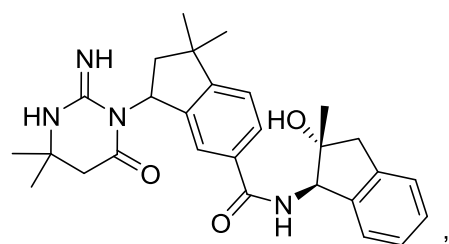
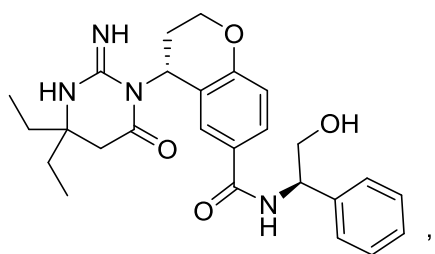
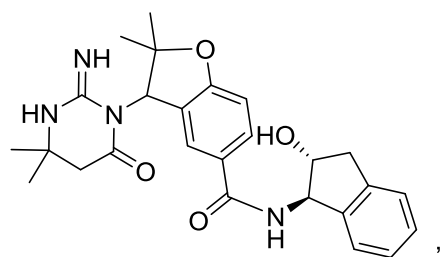
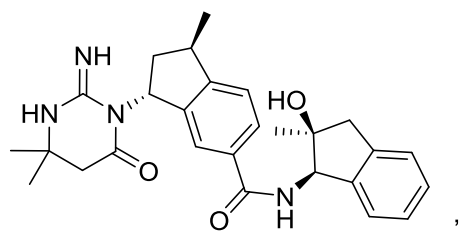
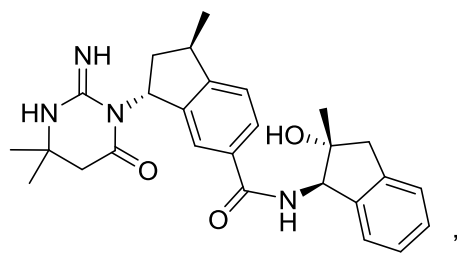
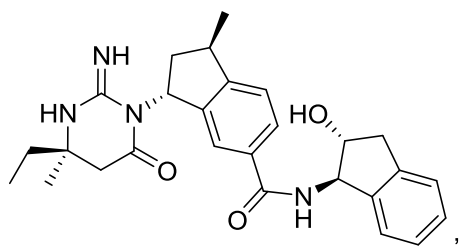


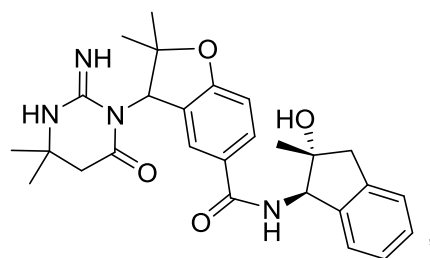
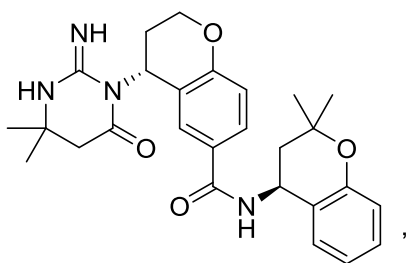
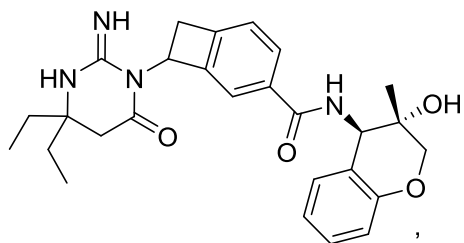
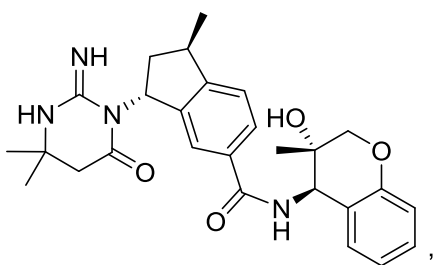
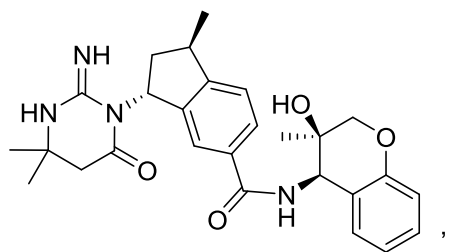
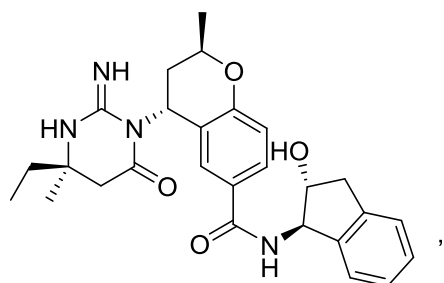
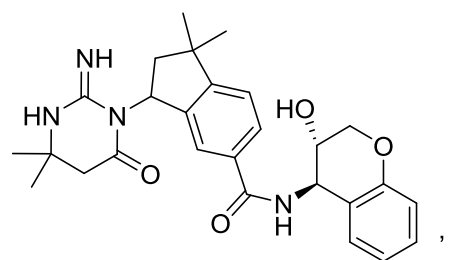
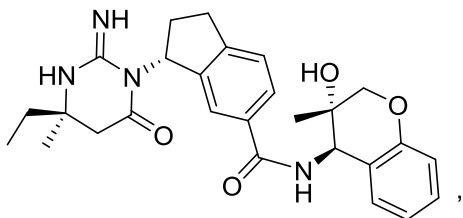
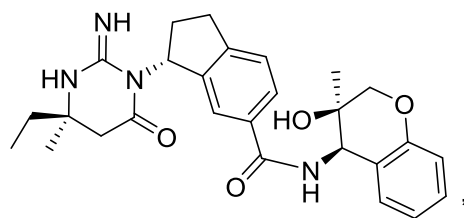
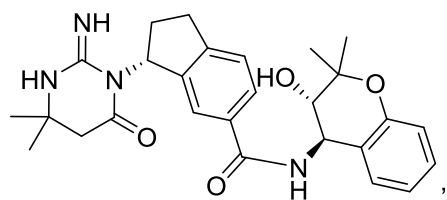


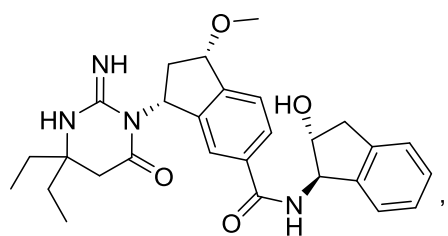
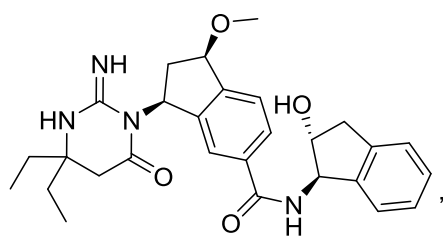
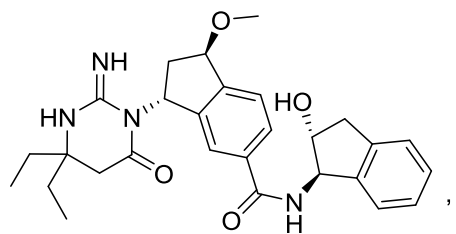
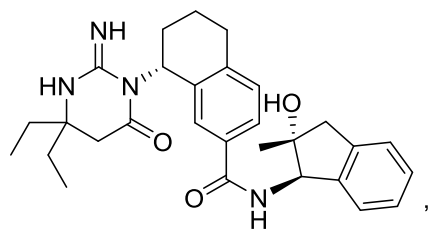
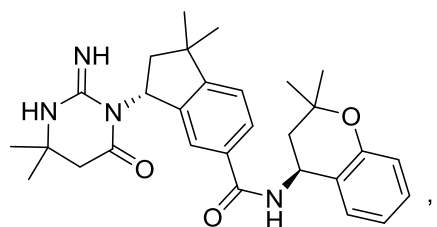
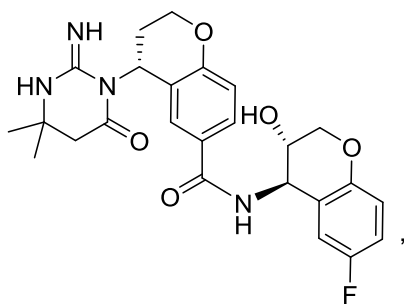
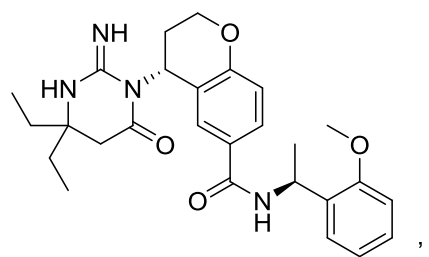
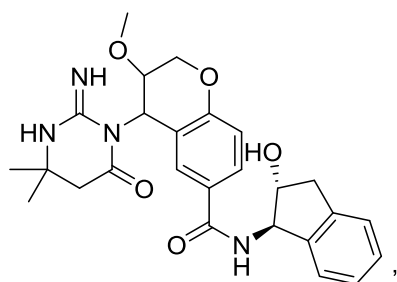
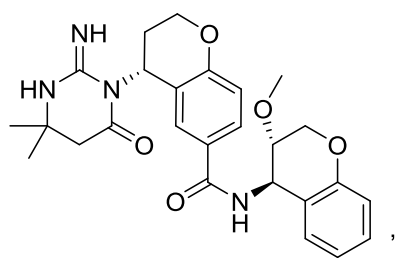


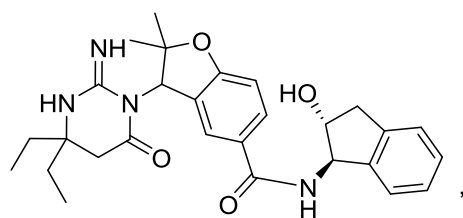
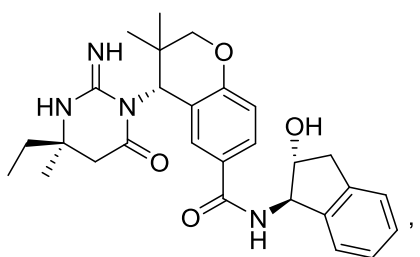
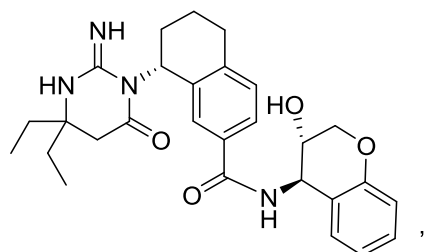
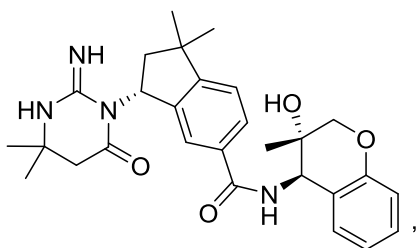
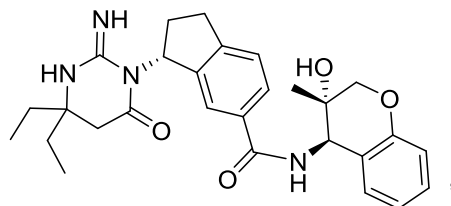
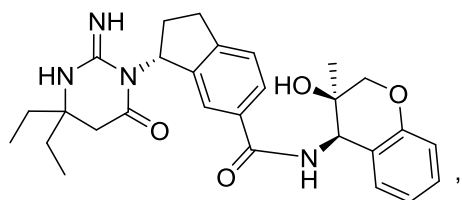
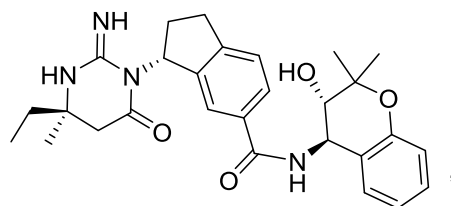
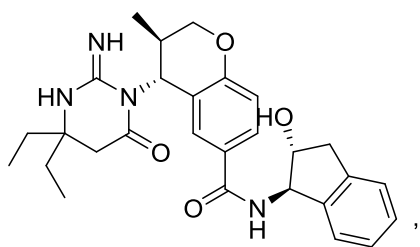
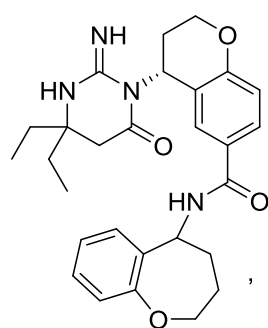


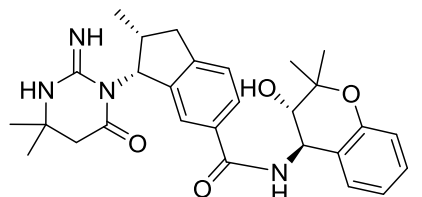
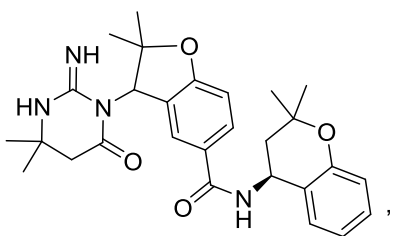
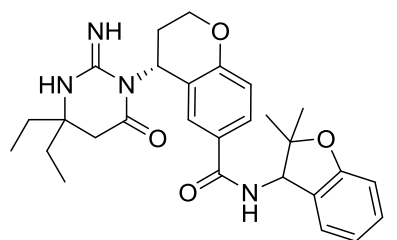
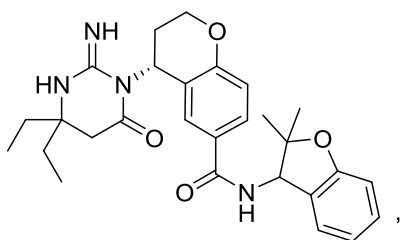
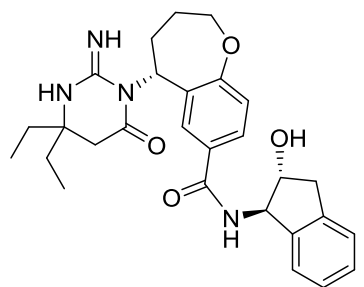
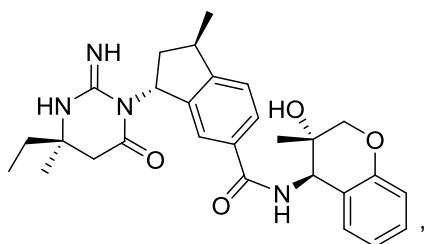
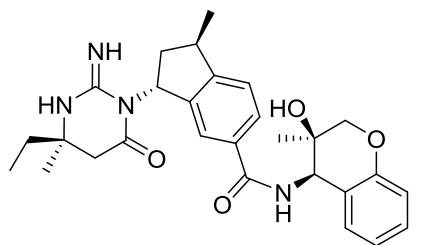
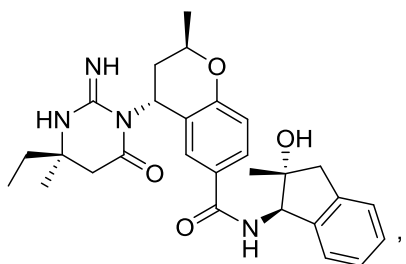
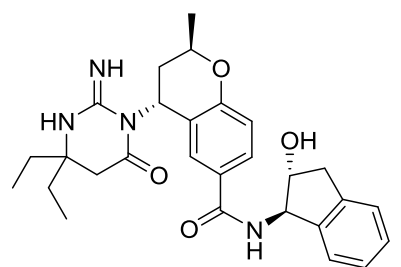
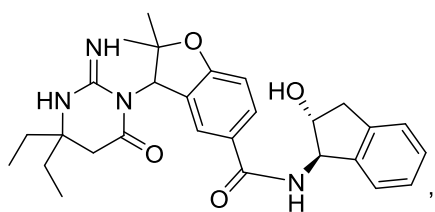


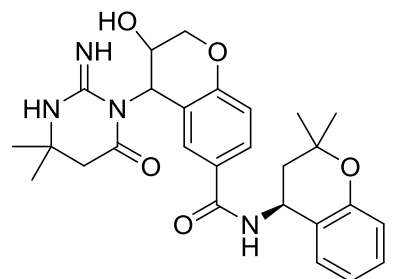
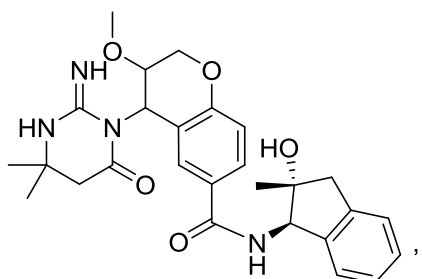
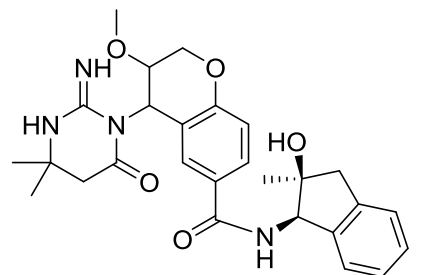
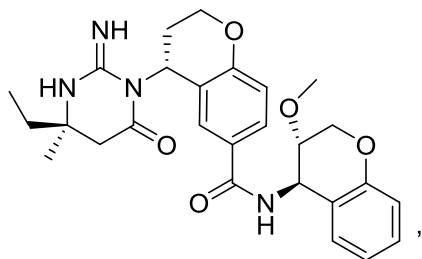
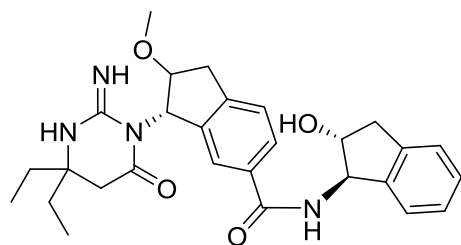
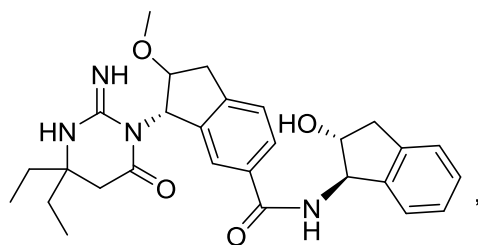
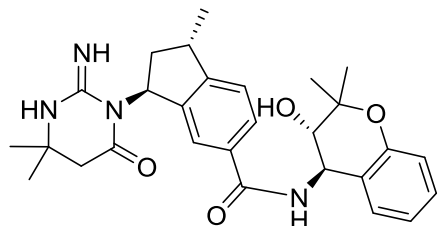
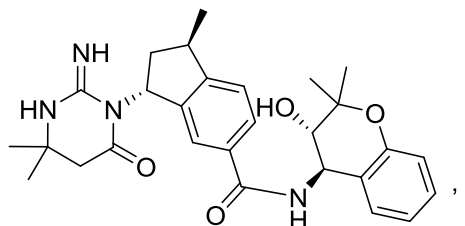
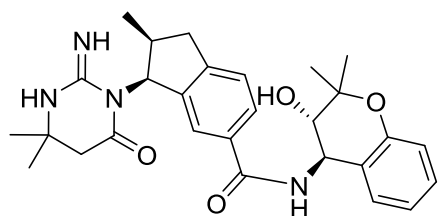
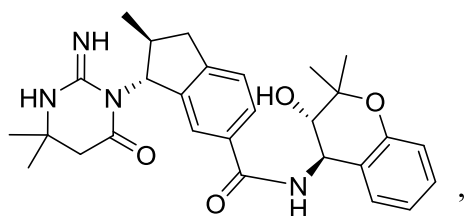


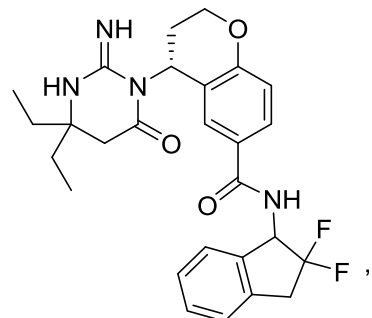
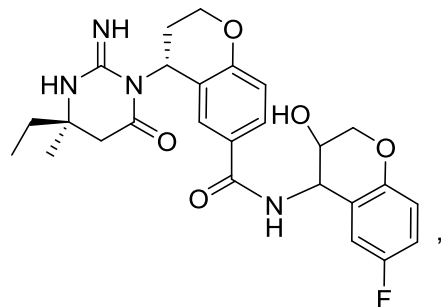
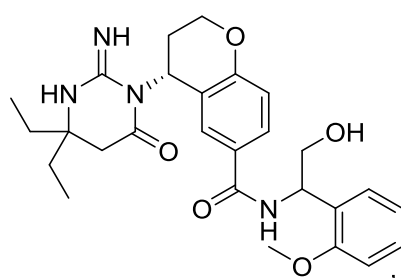
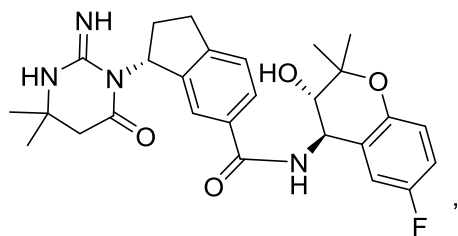
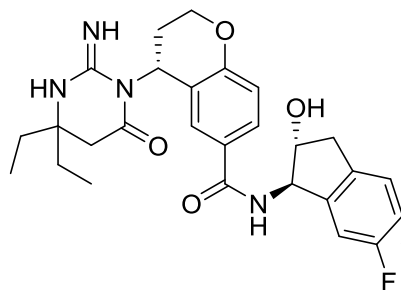
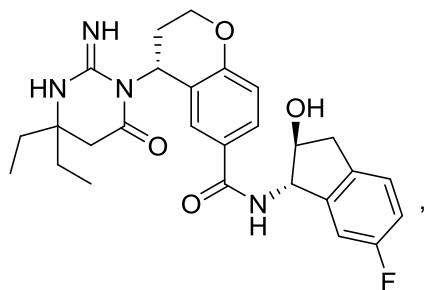
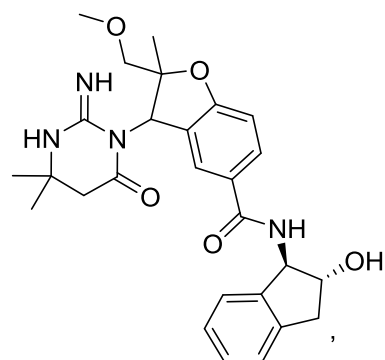
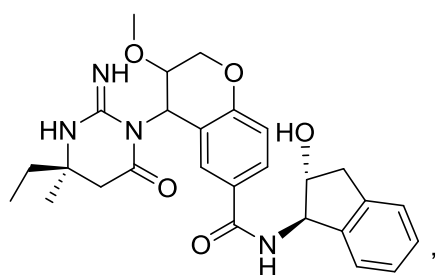


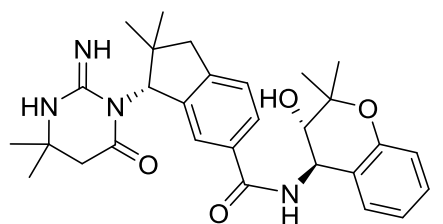
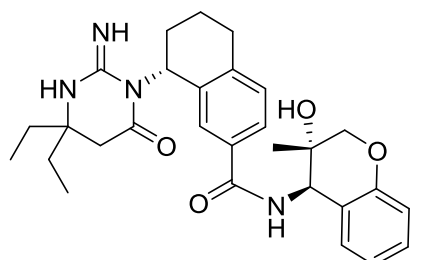
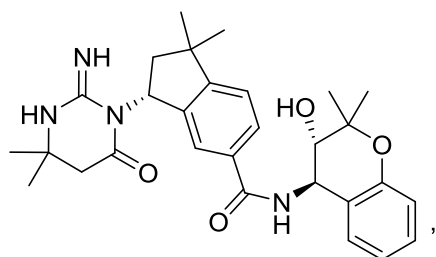
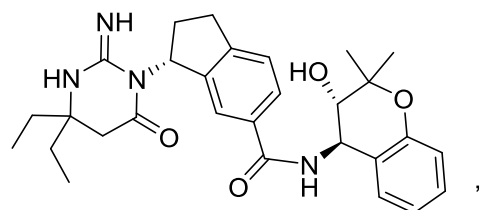
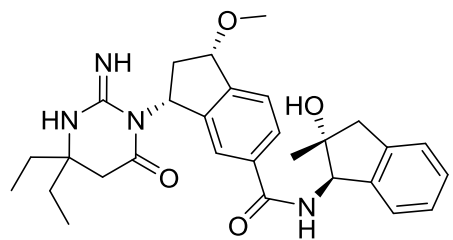
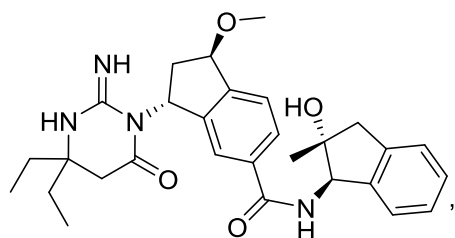
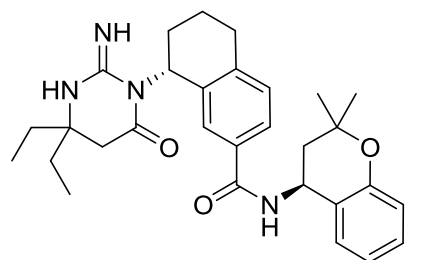
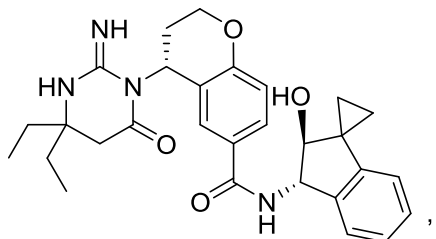
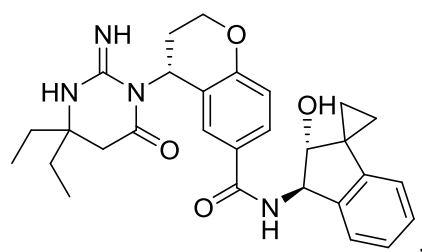
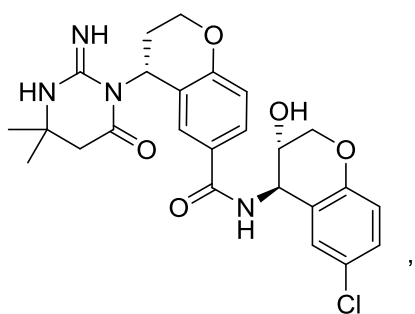


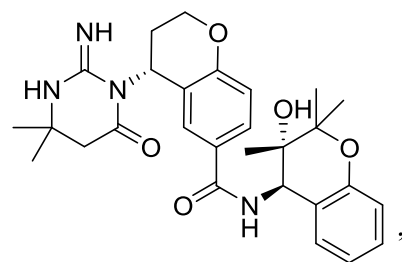
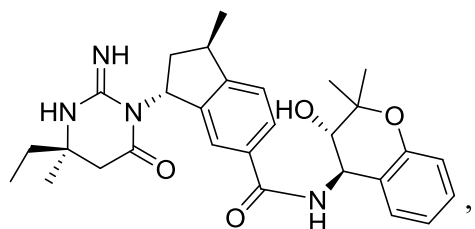
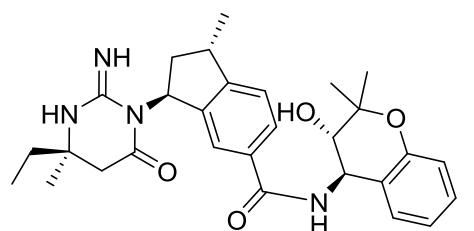
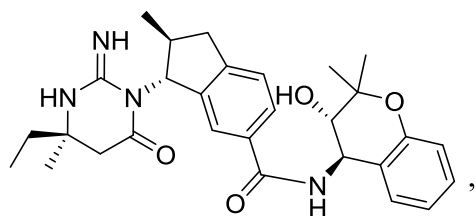
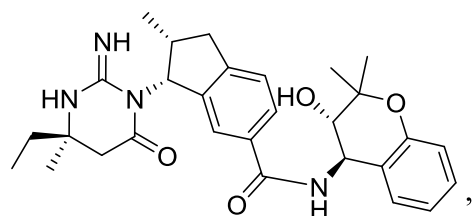
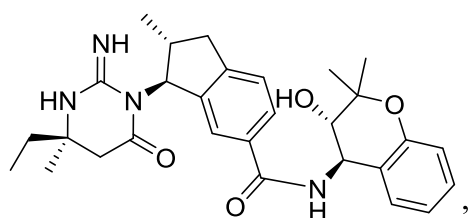
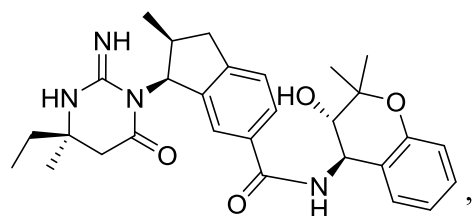
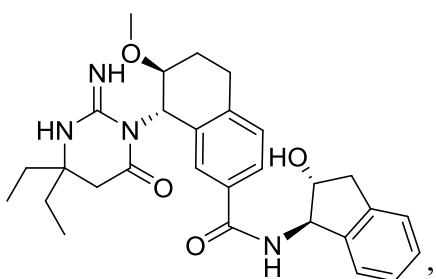
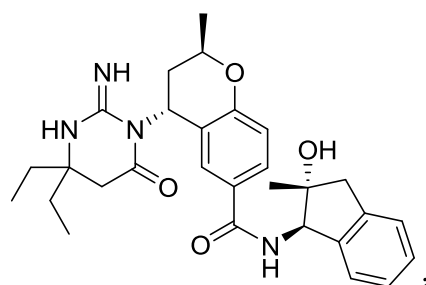
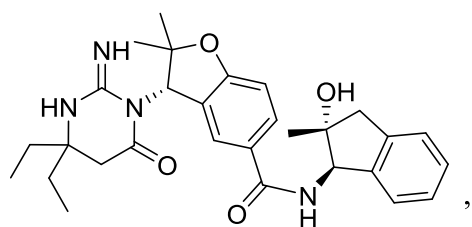


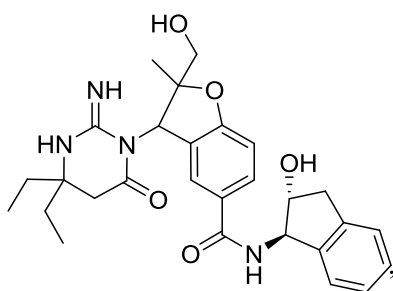
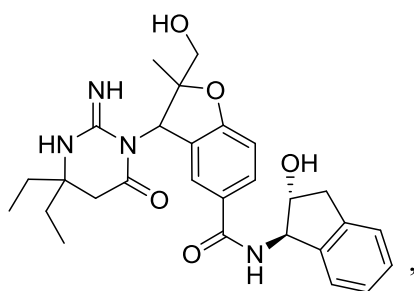
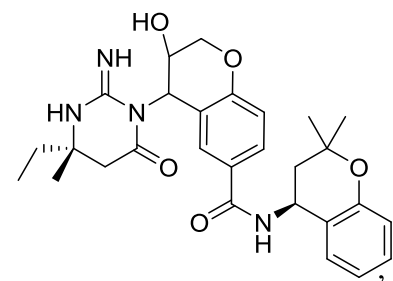
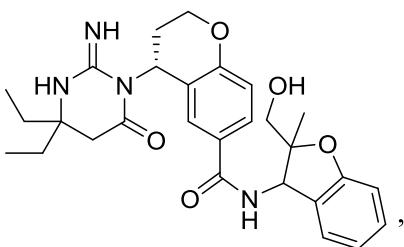
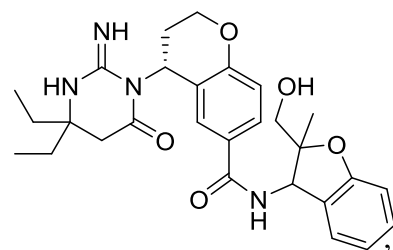
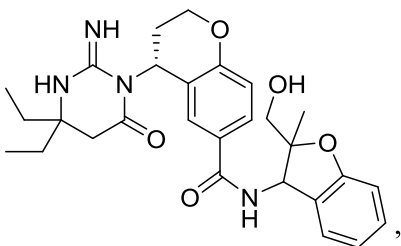
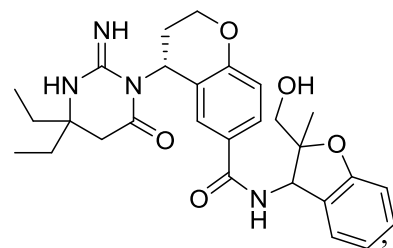
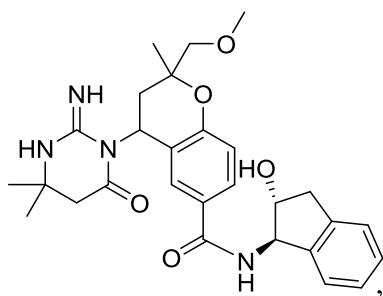
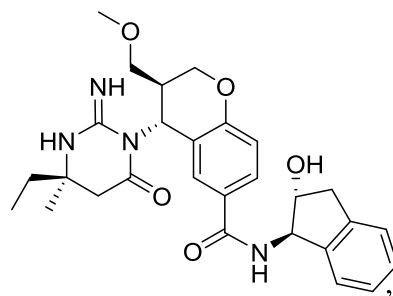
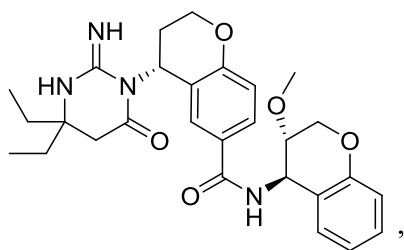


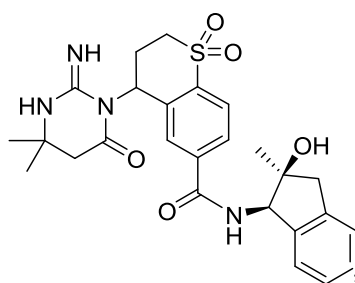
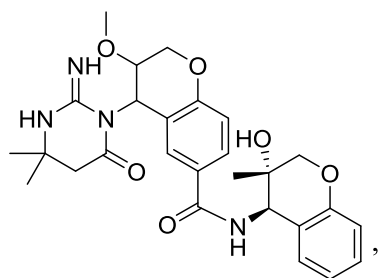
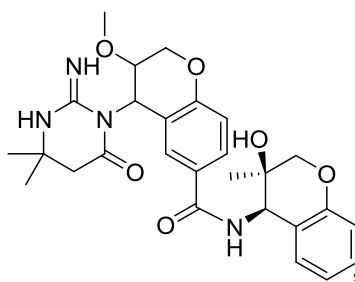
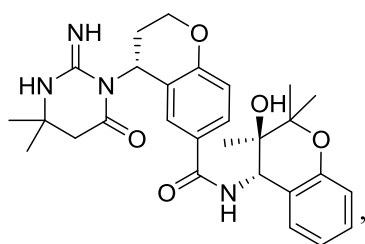
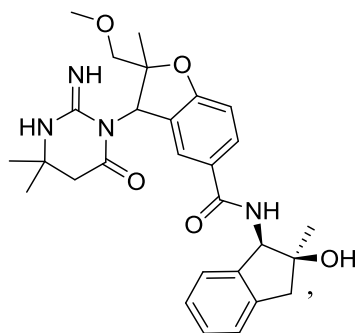
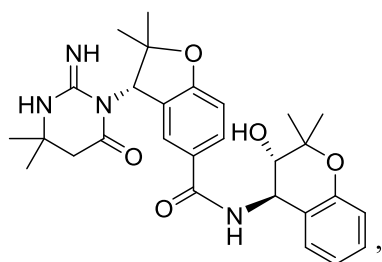
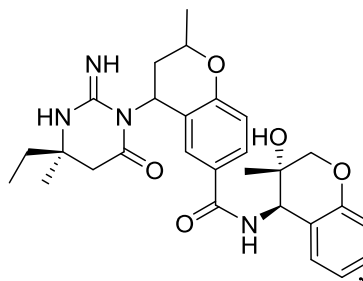
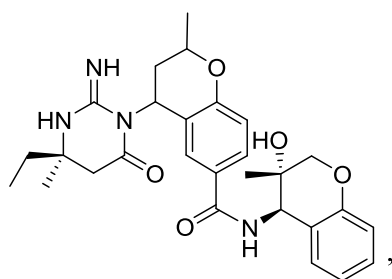
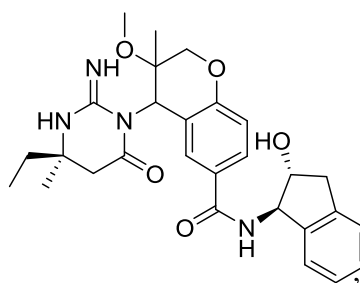
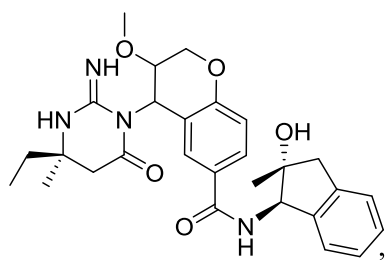


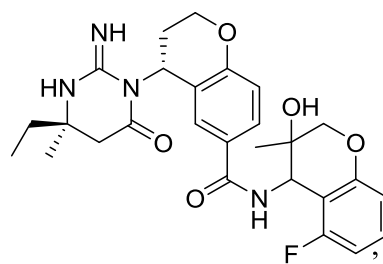
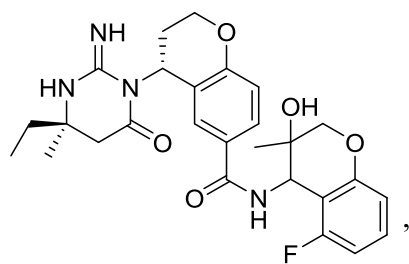
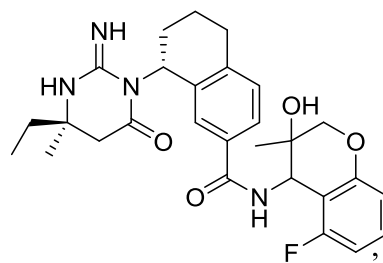
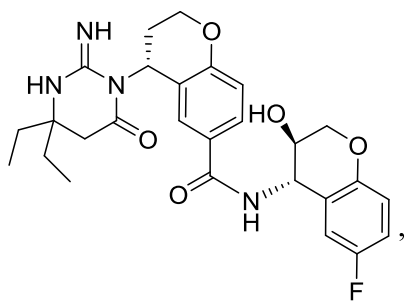
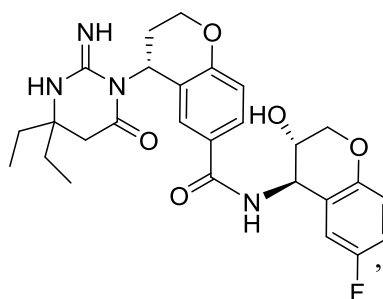
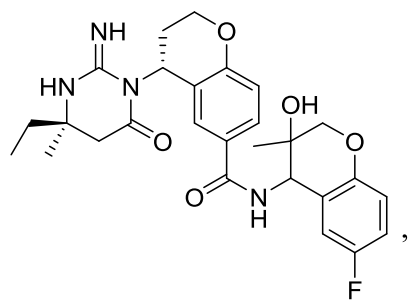
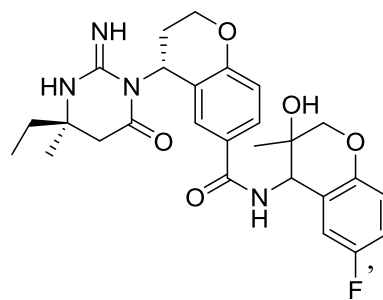
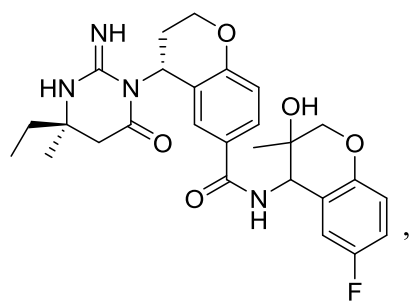
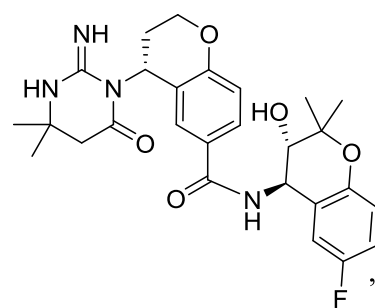


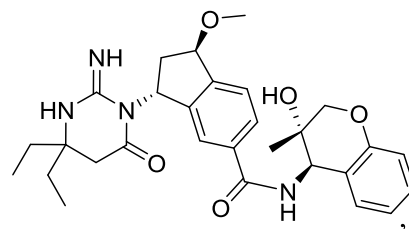
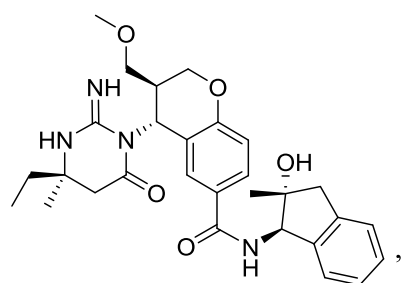
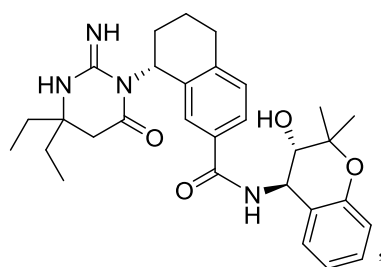
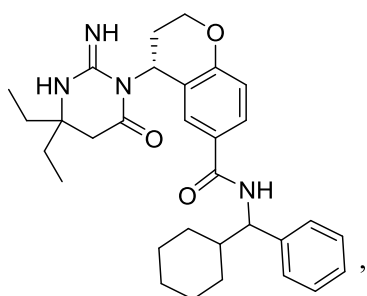
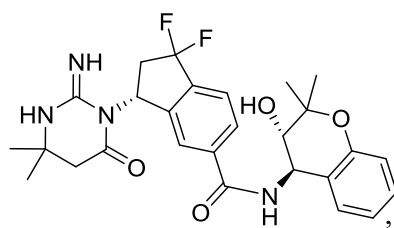
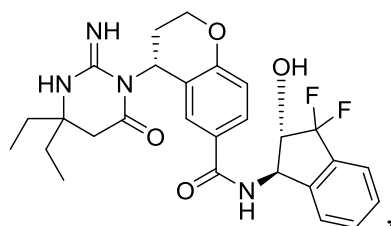
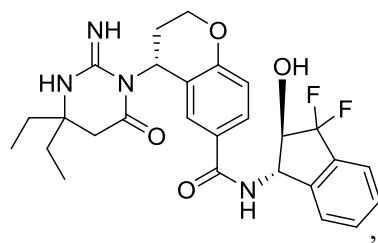
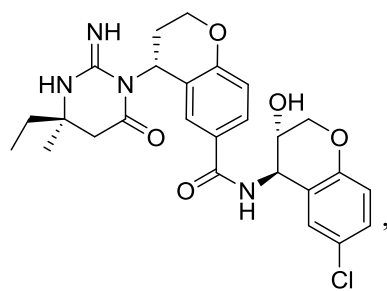
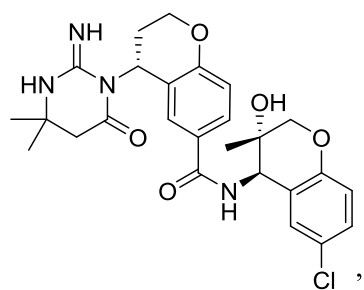
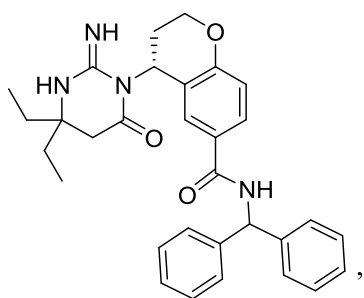


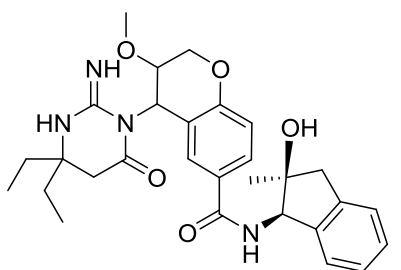
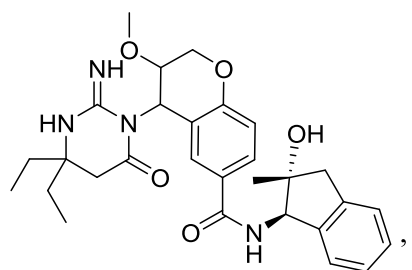
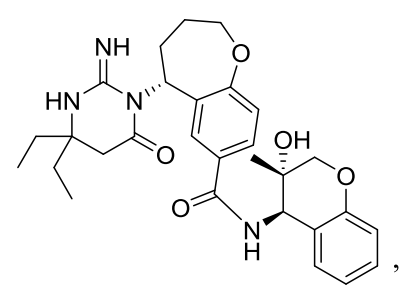
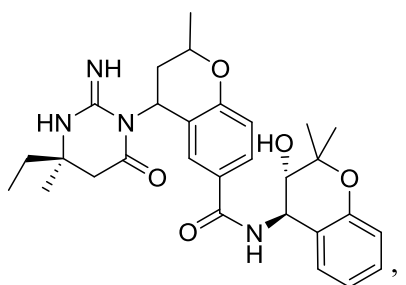
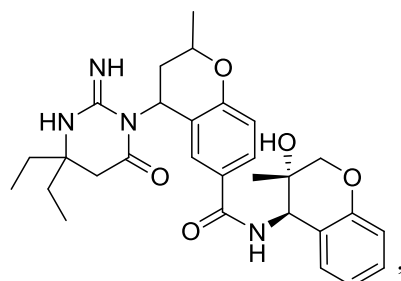
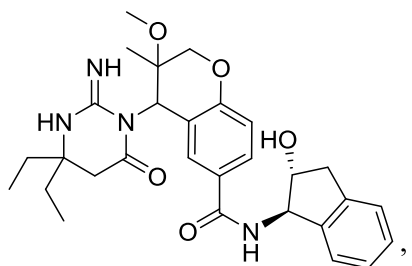
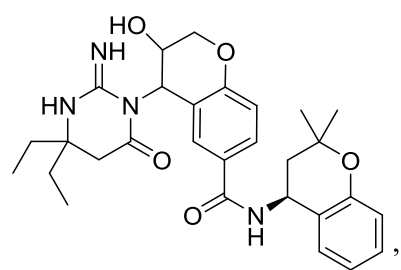
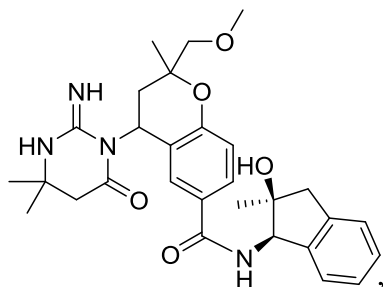
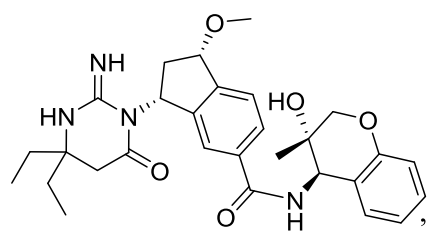
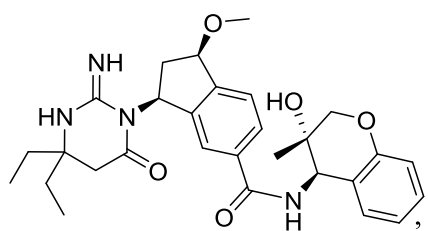


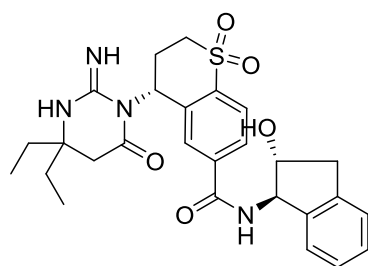
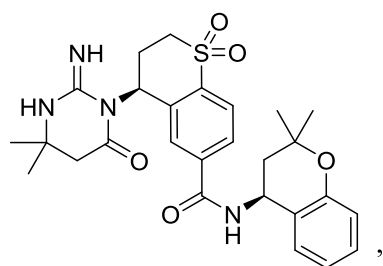
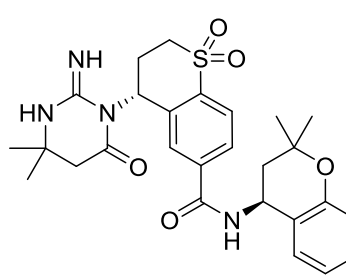
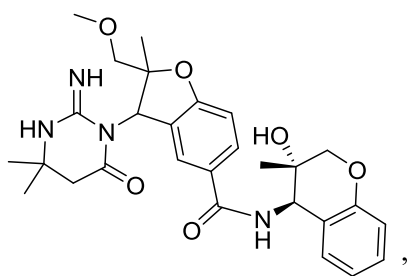
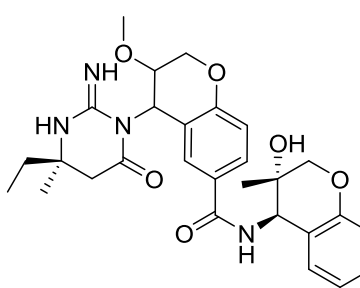
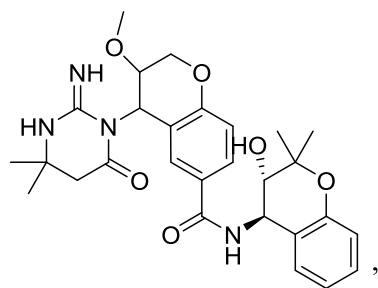
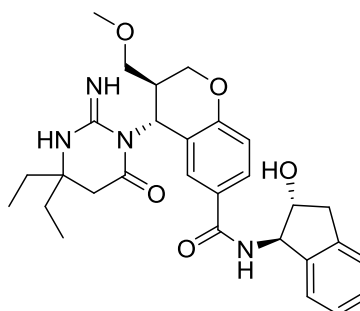
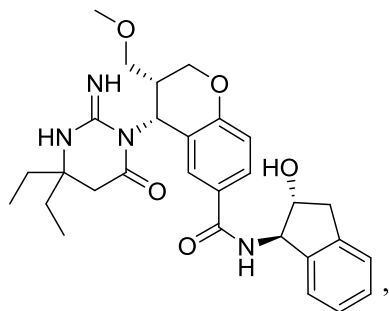
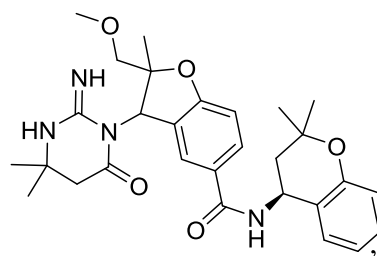
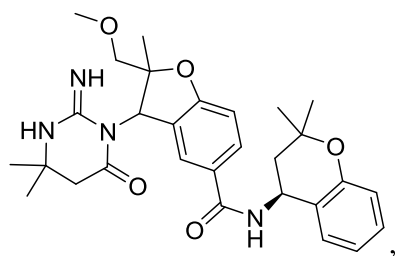


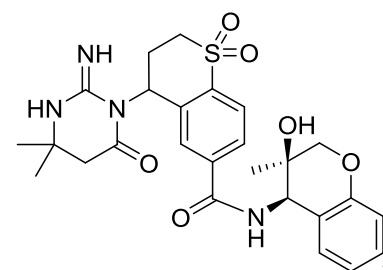
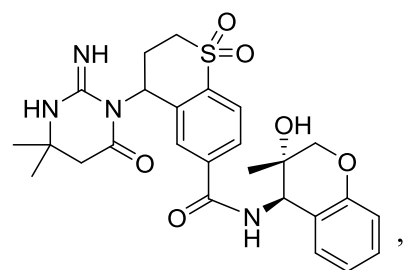
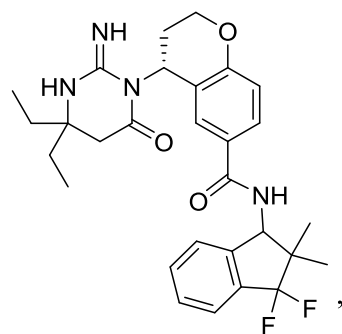
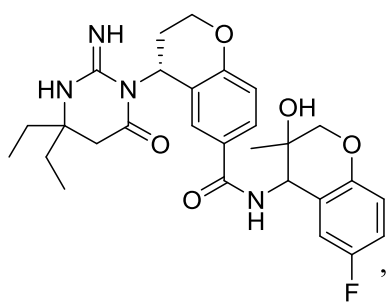
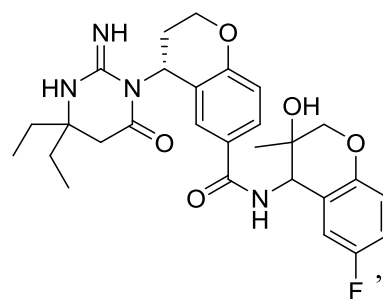
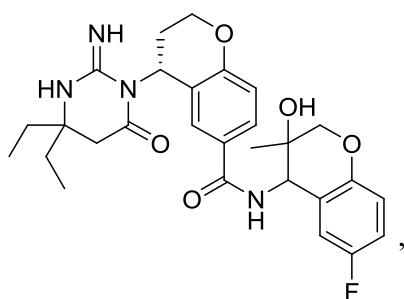
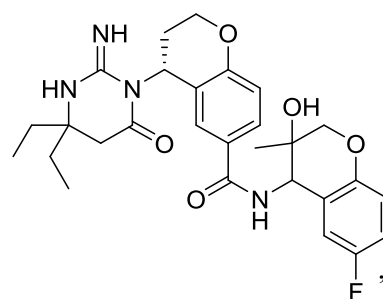
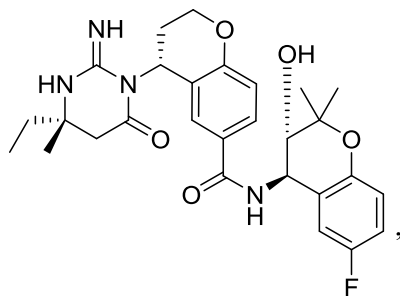
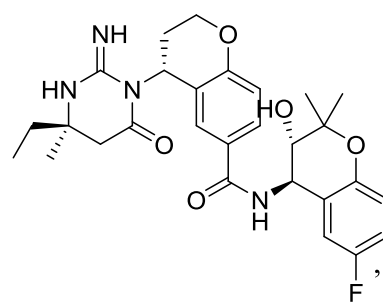


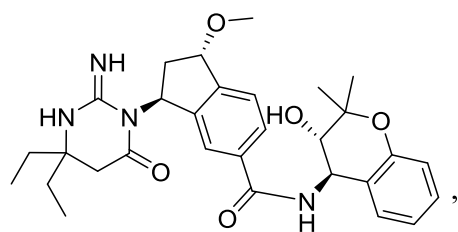
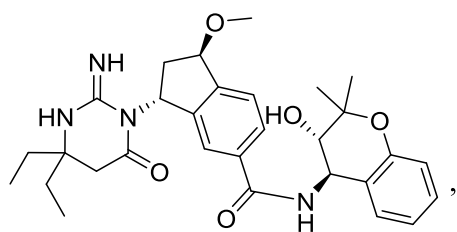
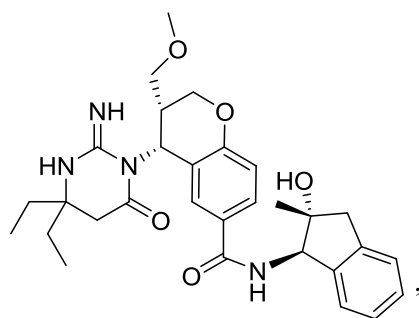
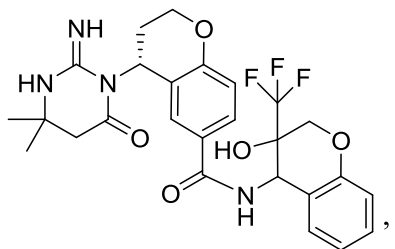
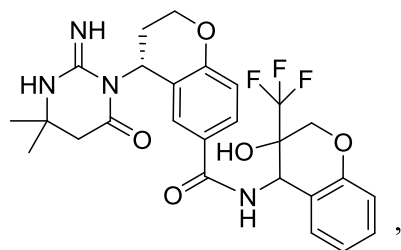
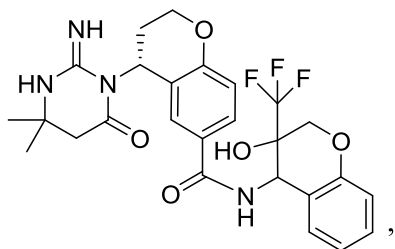
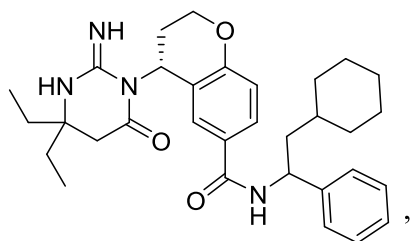
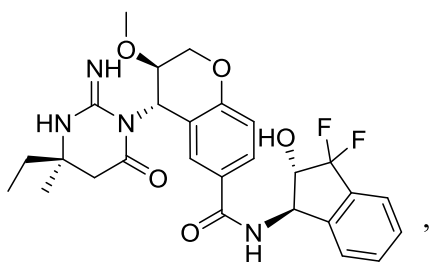
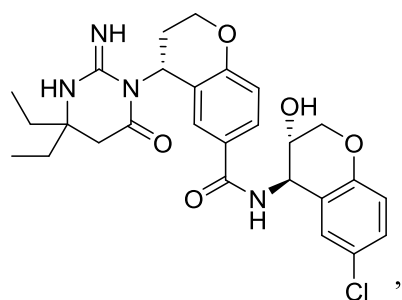
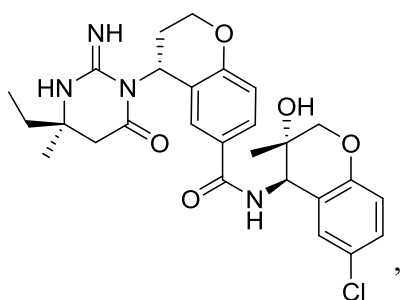


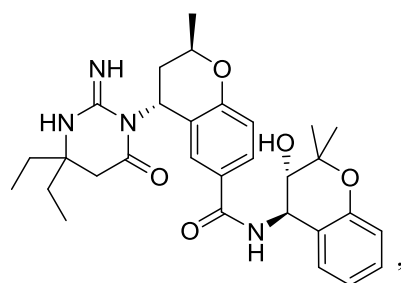
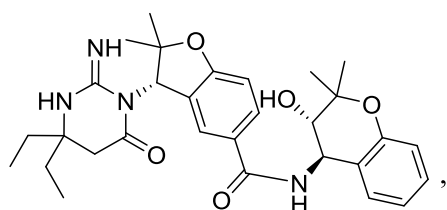
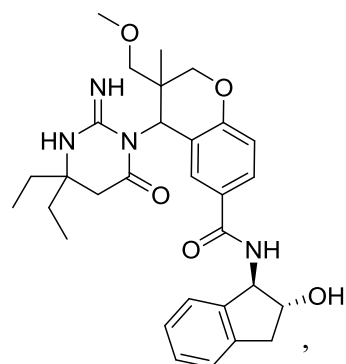
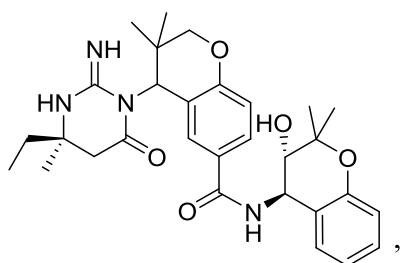
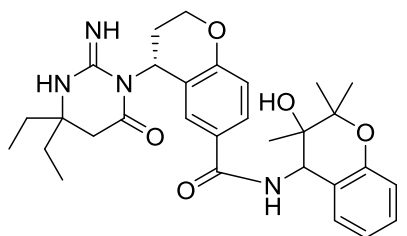
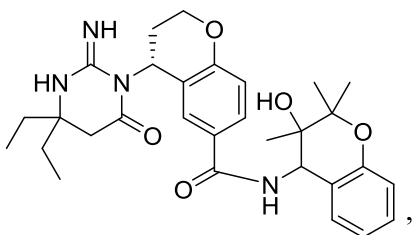
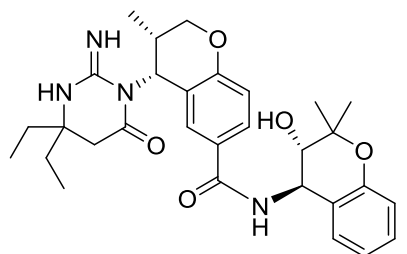
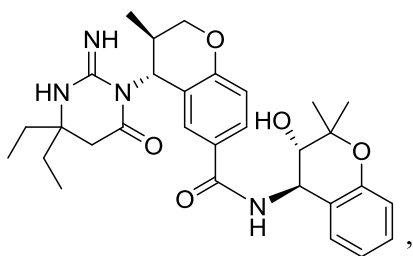
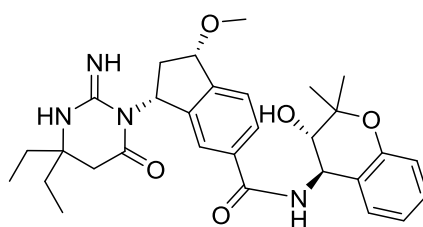
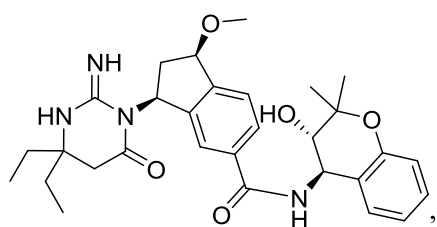


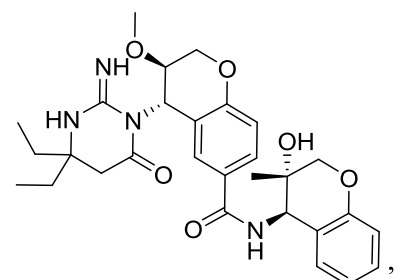
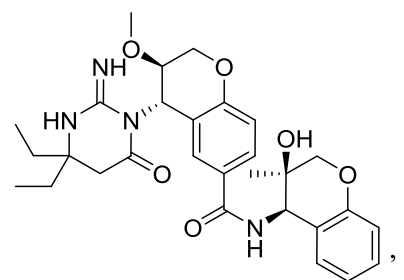
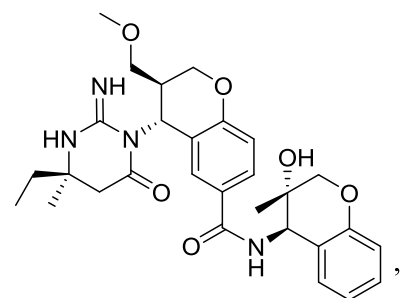
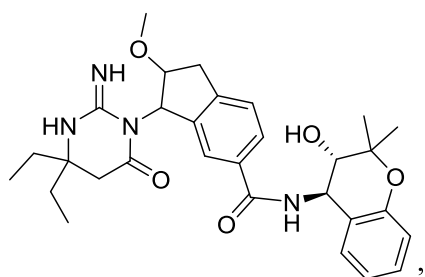
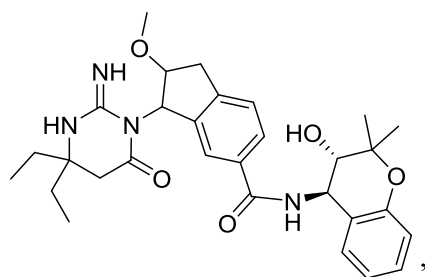
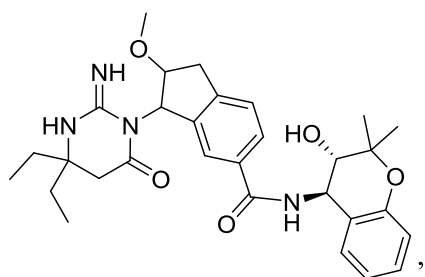
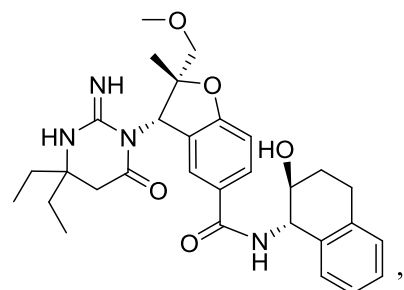
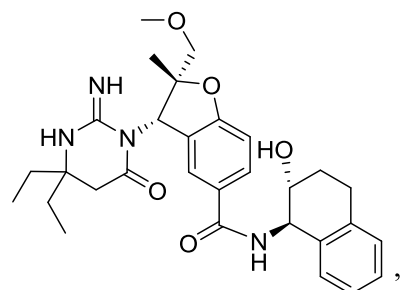
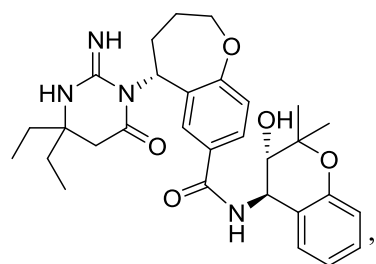
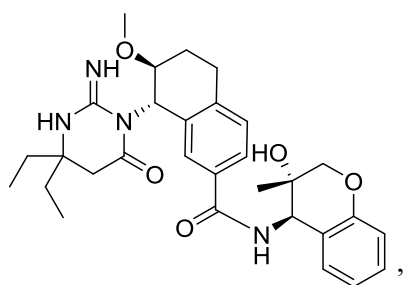


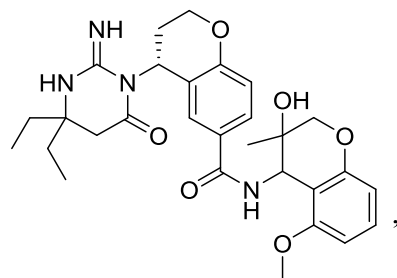
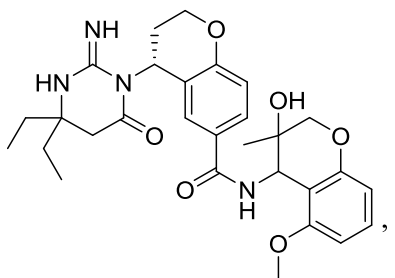
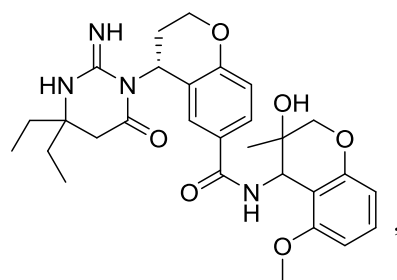
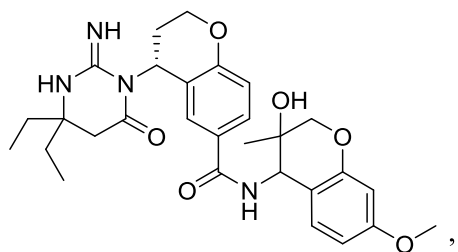
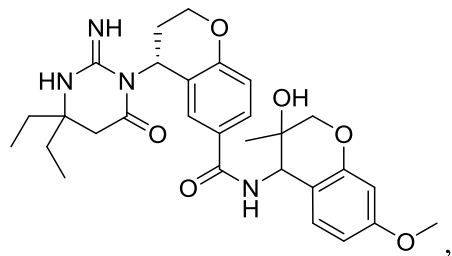
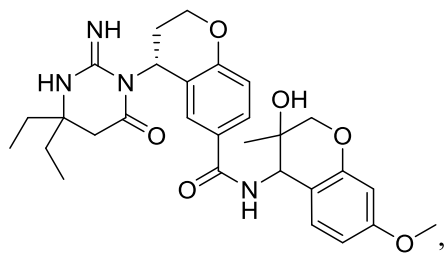
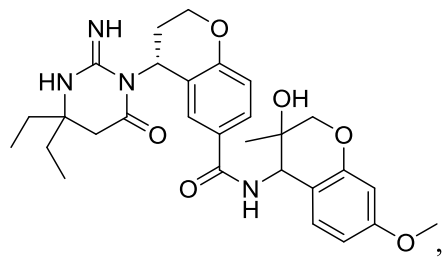
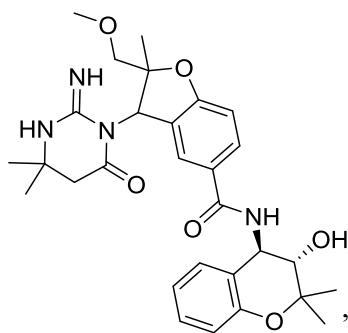
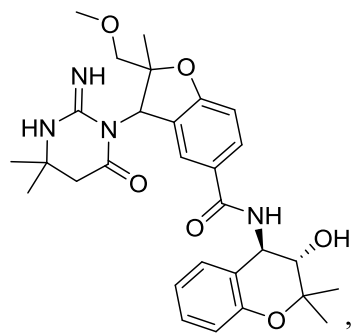
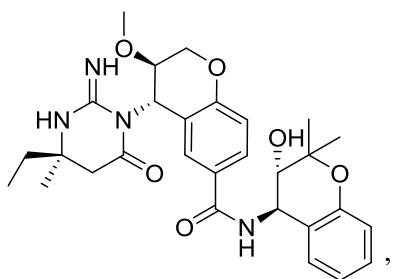


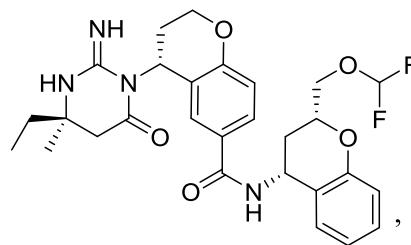
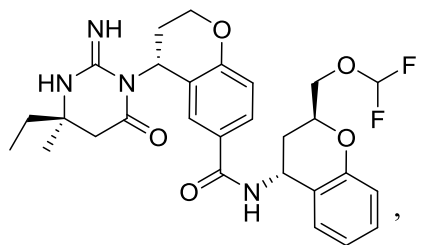
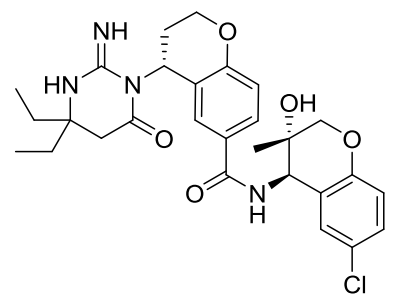
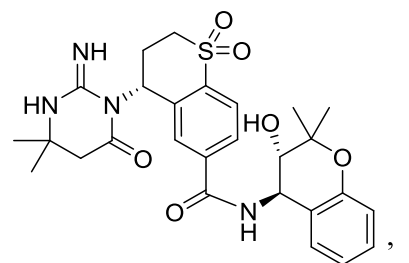
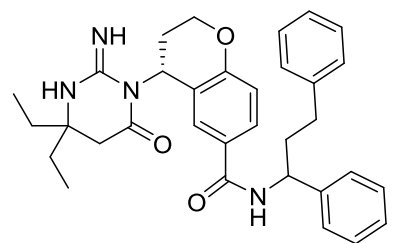
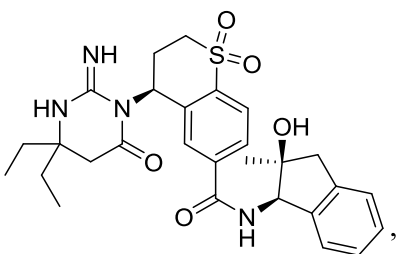
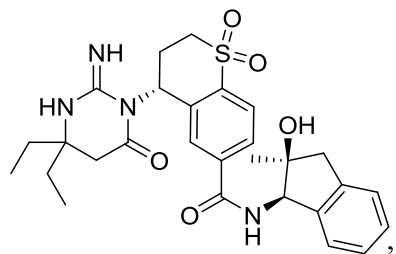
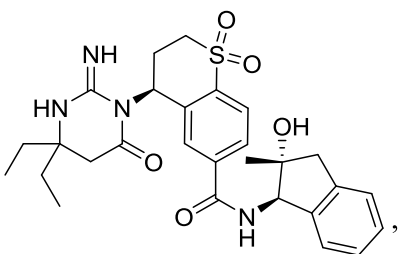
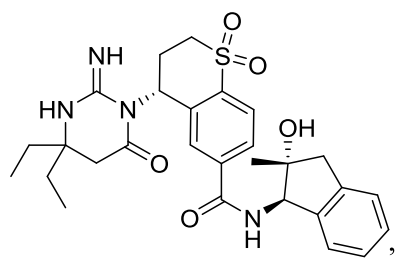
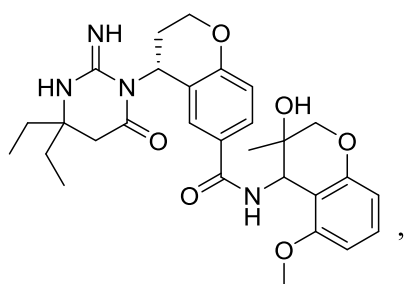


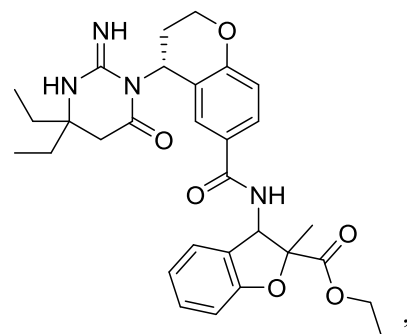
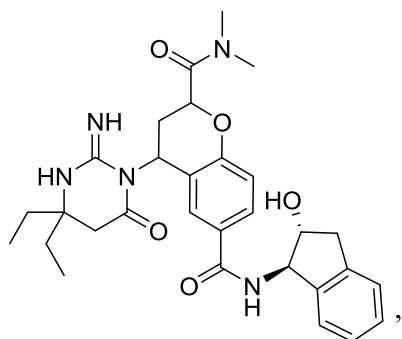
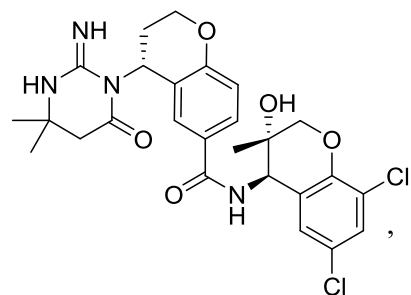
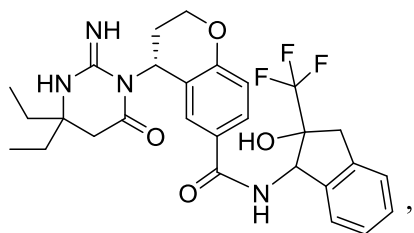
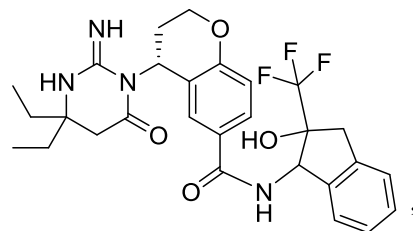
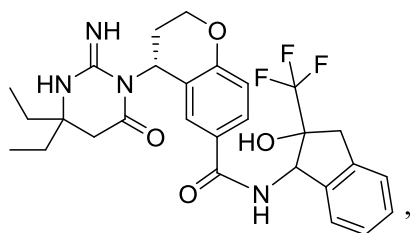
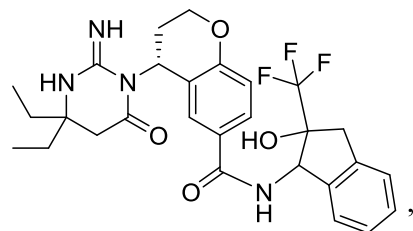
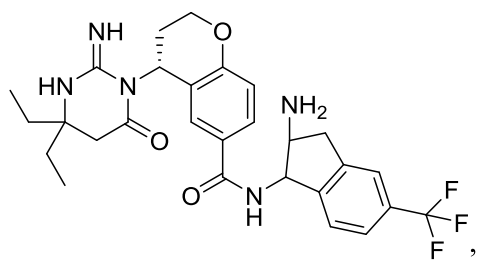
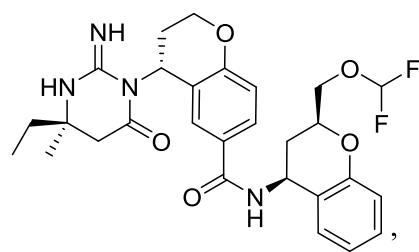


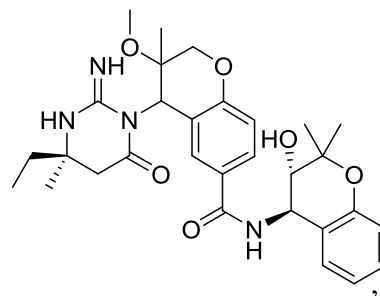
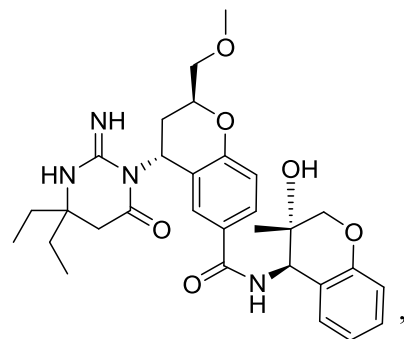
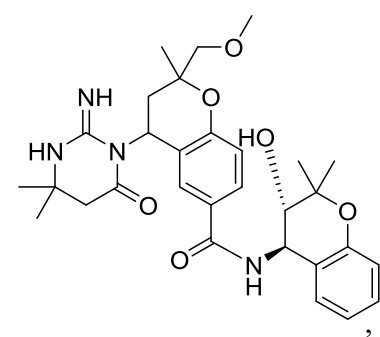
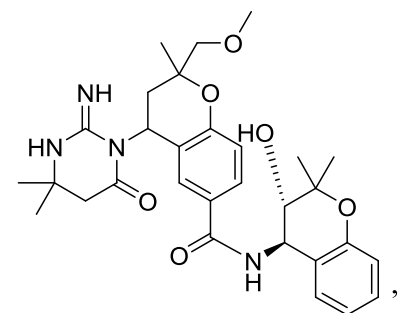
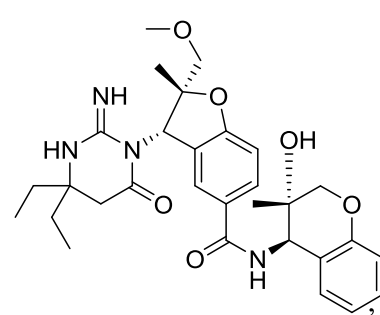
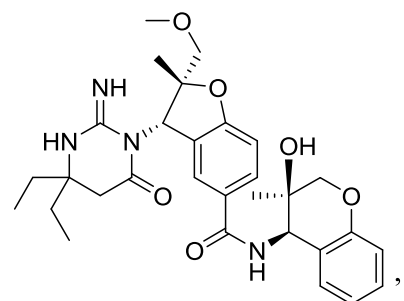
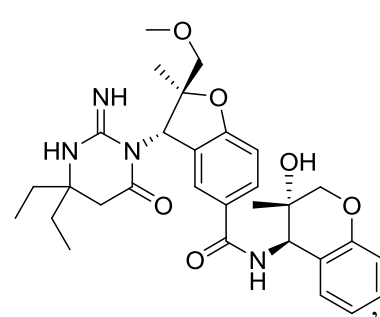
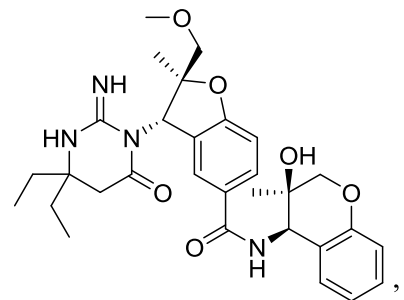
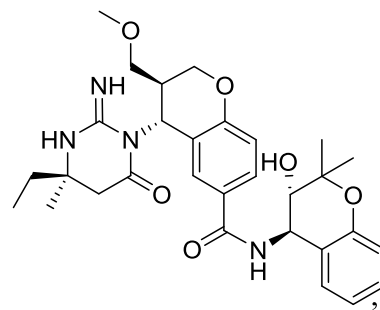
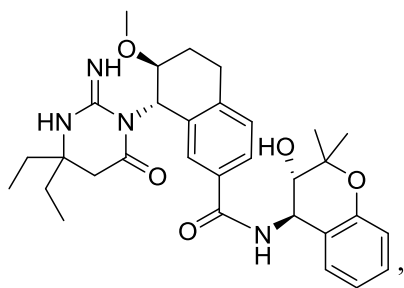


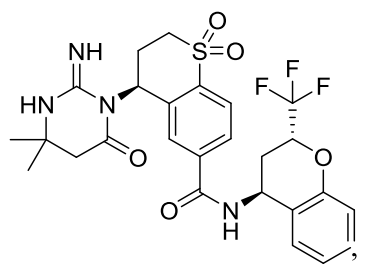
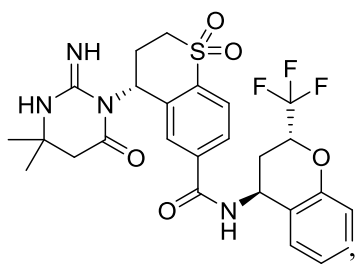
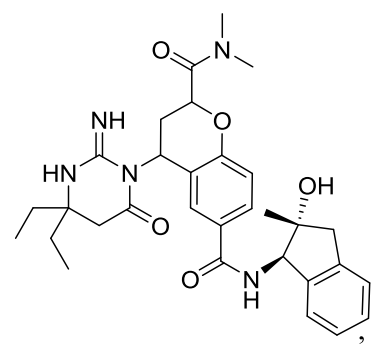
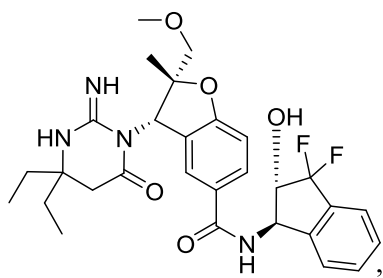
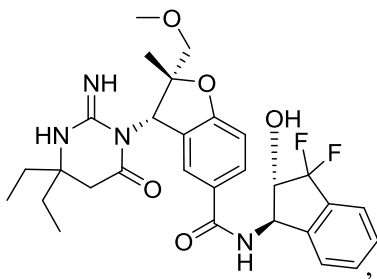
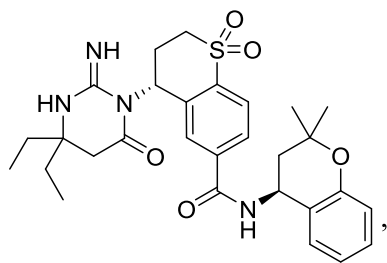
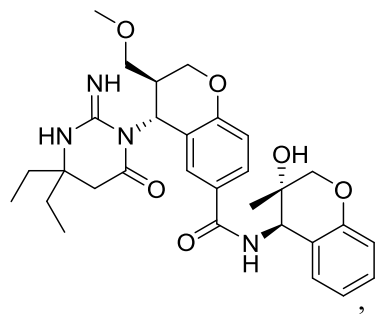
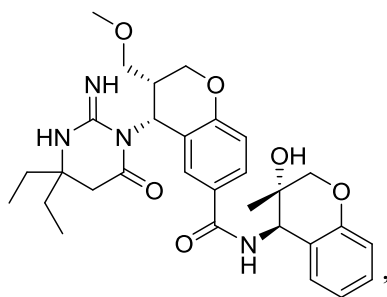
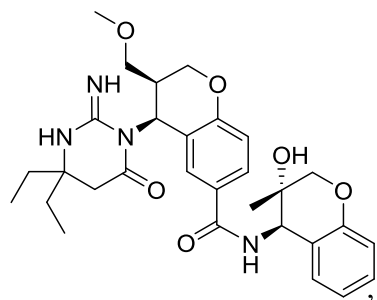
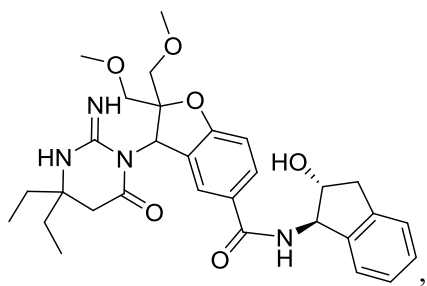


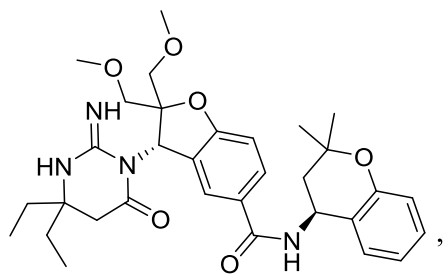
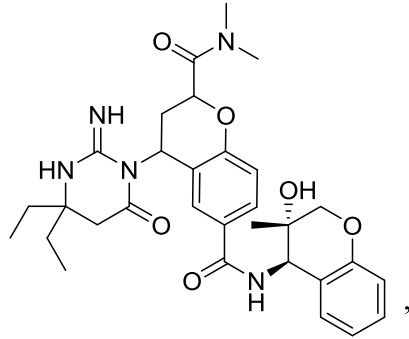
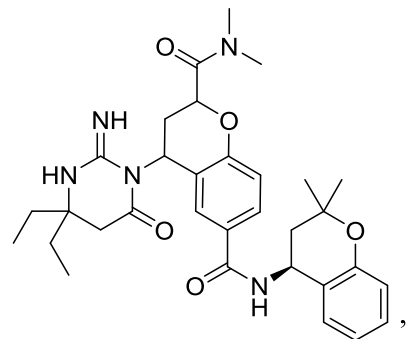
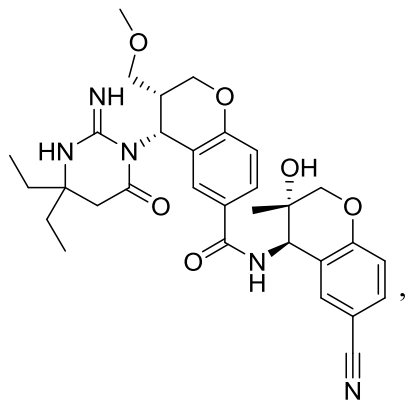
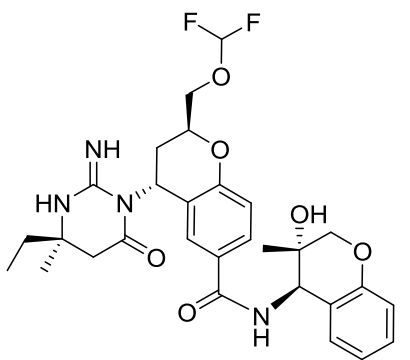
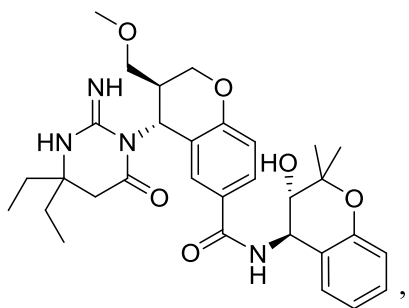
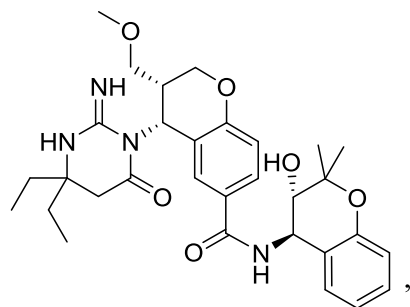
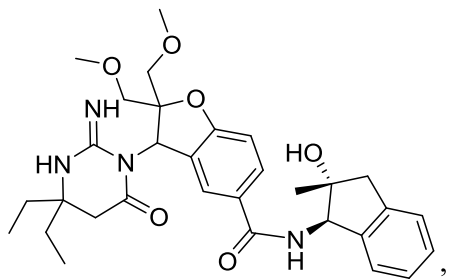
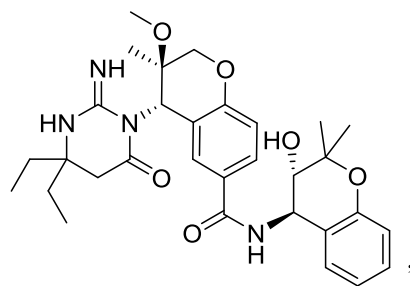
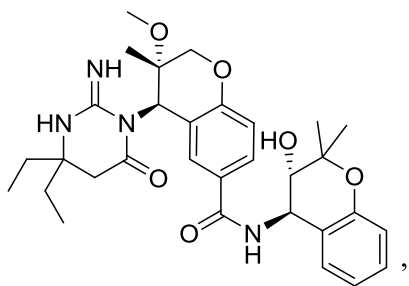


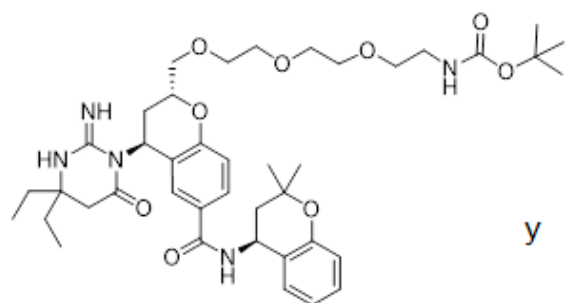
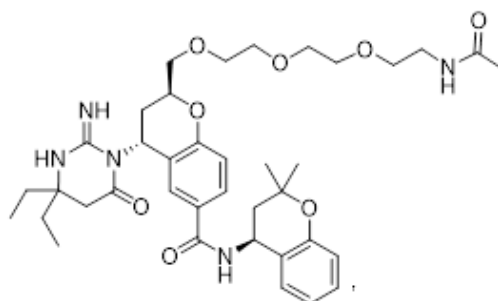
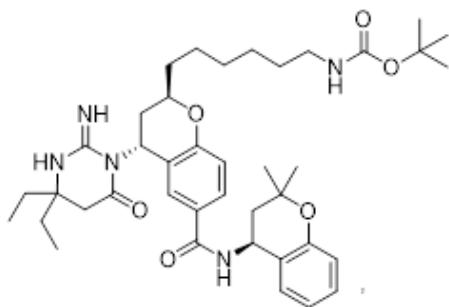
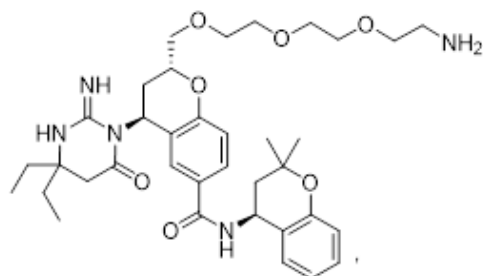
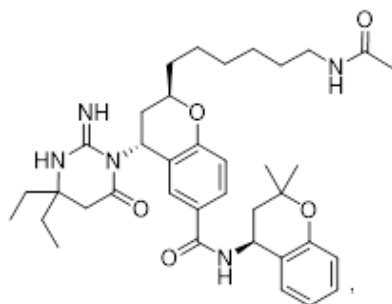
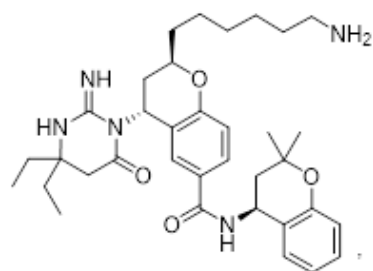
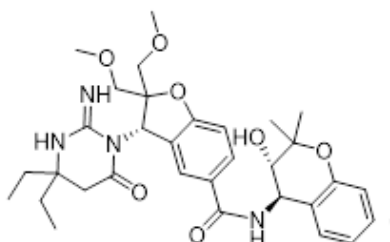
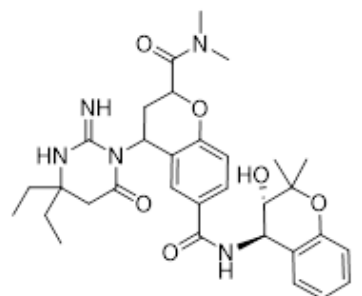
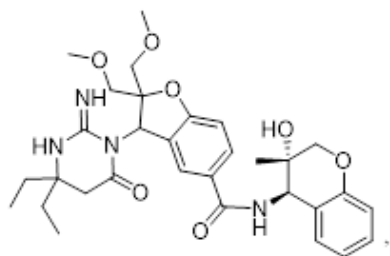




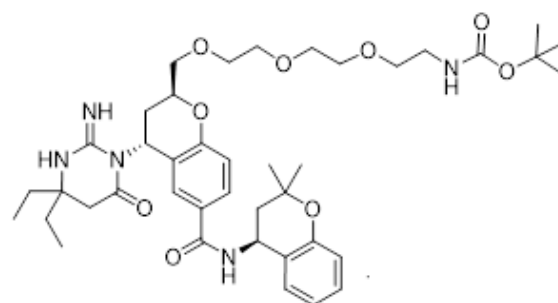




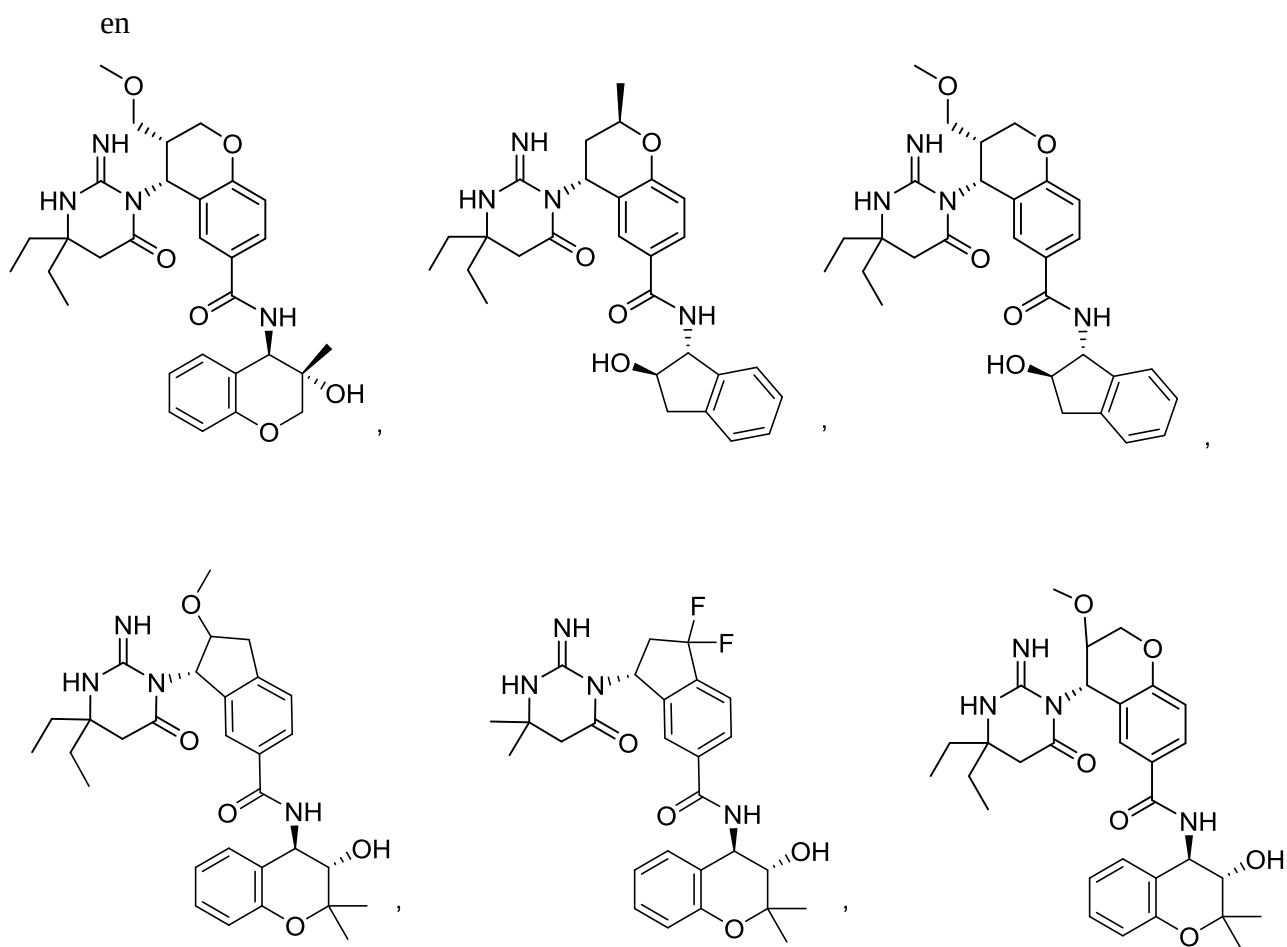


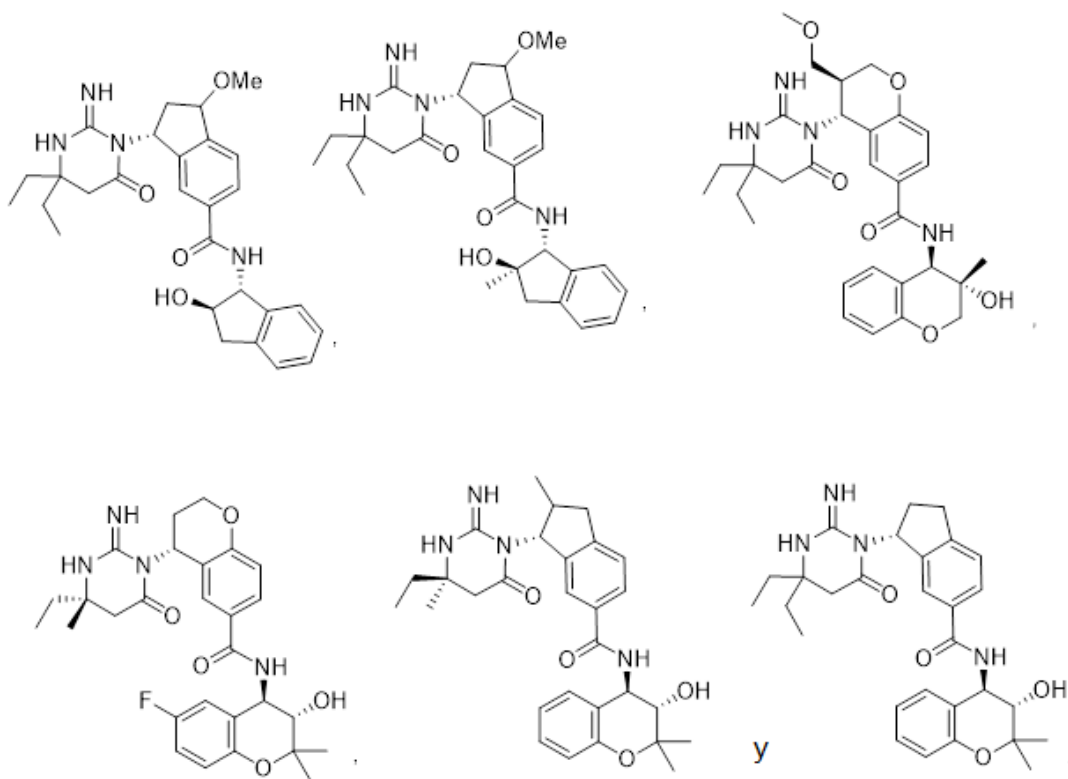


y

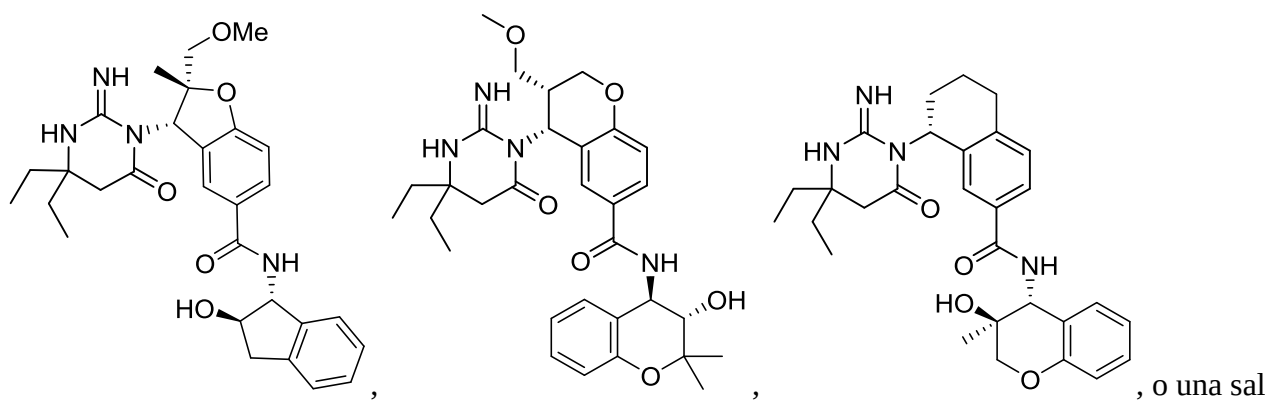


En ciertas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste



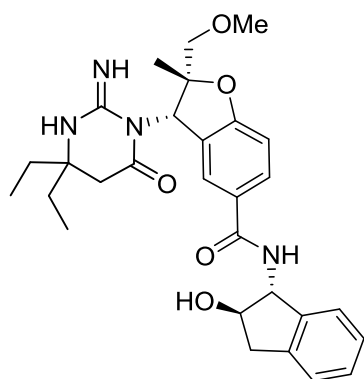


En otras formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



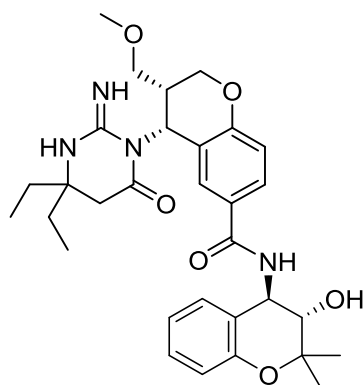
5 de este farmacéuticamente aceptable.

En ciertas formas de realización descritas en la presente, el compuesto tiene la
Fórmula:



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

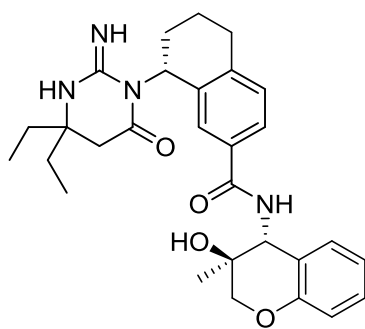
En ciertas formas de realización descritas en la presente, el compuesto tiene la
Fórmula:



5

, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

En ciertas formas de realización descritas en la presente, el compuesto tiene la
Fórmula:



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable..

10 Definiciones y Abreviaturas:

Los términos usados en la presente tienen su significado habitual y el significado de dichos términos es independiente de cada caso de estos. A pesar de esto y a menos que se indique lo contrario, se aplican las siguientes definiciones a través de la memoria descriptiva y las

reivindicaciones. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas se pueden usar de manera indistinta para describir esa misma estructura. Estas definiciones aplican sin importar si un término se utiliza por si solo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de “alquilo” aplica a “alquilo” así como a la porción “alquilo” de “hidroxialquilo”, “haloalquilo”, ariloalquil-, alquilaril-, “alcoxi” etc.

Se entenderá que, en las diversas formas de realización de la invención descritas en la presente, cualquier variable que no está explícitamente definida en el contexto de la forma de realización es como se define en la Fórmula (I’).

En las diversas formas de realización descritas en la presente, cada variable se selecciona independientemente de las otras a menos que se indique lo contrario.

“Resistente al fármaco” significa, en relación a una cepa del parásito *Plasmodium*, una especie del Plasmodium que ya no es susceptible al menos a un fármaco que solía ser eficaz; que ha desarrollado una habilidad para resistir el ataque de al menos un fármaco que solía ser eficaz. Una cepa resistente al fármaco puede heredar esa habilidad de resistencia a su progenie. Tal resistencia puede deberse a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que altera la sensibilidad a un único fármaco o a diferentes fármacos.

"Paciente" incluye tanto humanos como animales no humanos. Los animales no humanos incluyen aquellos animales de investigación y animales de compañía tales como ratones, ratas, primates, monos, chimpancés, grandes simios, perros y gatos del hogar.

"Composición farmacéutica" (o “composición farmacéuticamente aceptable”) significa una composición adecuada para la administración a un paciente. Tales composiciones pueden contener el compuesto (o compuestos) puro de la invención o mezclas de este, o sales, solvatos, profármacos, isómeros, o tautómeros de este, y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término “composición farmacéutica” también pretende abarcar tanto la composición a granel así como las unidades de dosis individuales de uno o más (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional que se selecciona de las listas de los agentes adicionales descritos en la presente, junto con excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición a granel y cada unidad de dosis individual puede contener cantidades fijas de los "uno o más agentes farmacéuticamente activos" mencionados anteriormente. La composición a granel es material

que aún no se ha convertido en unidades de dosis farmacéuticamente activos. Una unidad de dosis ilustrativa es una unidad de dosis oral tal como tabletas, píldoras y similares. De manera similar, el método descrito en la presente para tratar un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de la composición a granel y las unidades de dosis individuales mencionadas anteriormente.

"Halógeno" y "halo" significan flúor, cloro, bromo, o yodina. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

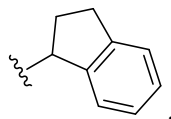
"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende alrededor de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen alrededor de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo de mayor preferencia contienen alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene alrededor de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Haloalquilo" significa un alquilo como se define anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se reemplazan por un grupo halo como se define anteriormente.

"Ariilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclicos aromáticos que comprende alrededor de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sistema de anillos sustituyentes", que pueden ser iguales o diferentes, y se definen en la presente. Los ejemplos no limitativos de grupos ariilo adecuados incluyen fenilo y naftilo. "Ariilo monocíclico" significa fenilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos que comprende alrededor de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, como se describe en la presente. Cicloalquilo monocíclico se refiere a versiones monocíclicas de las porciones cicloalquilo descritas en la presente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo monocíclico adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los cicloalquilos multicíclicos se refieren a anillos multicíclicos, incluidos

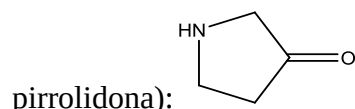
los bicíclicos, que incluyen un anillo no aromático. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. En ciertas formas de realización, un anillo no aromático se fusiona con un anillo aromático. Ejemplos no limitativos adicionales de cicloalquilo incluyen los siguientes:



5

"Heterocicloalquilo" (o "heterociclilo") significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado que comprende de alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos en el anillo, preferentemente de alrededor de 5 a alrededor de 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferidos contienen alrededor de 5 a alrededor de 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz de heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones también se consideran parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, como se describe en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo se puede oxidar opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Por lo tanto, el término "óxido", cuando aparece en una definición de una variable en una estructura general descrita en la presente, se refiere al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. "Heterociclilo" también incluye anillos en los que =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono (es decir, heterociclilo incluye anillos que tienen un grupo carbonilo en el anillo). Dichos grupos =O pueden denominarse en la presente "oxo". Un ejemplo de tal porción es la pirrolidinona (o

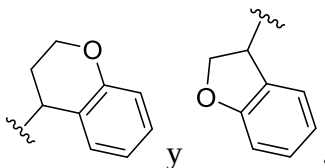
25



monocíclico" se refiere a versiones monocíclicas de las porciones heterocicloalquilo descritas en la presente e incluye un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros que comprende de 1

a 4 heteroátomos en el anillo, donde dichos heteroátomos en el anillo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, N-óxido, O, S, S-óxido, S(O) y S(O)₂. El punto de unión a la porción parental es a cualquier carbono de anillo o heteroátomo de anillo disponible. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y óxidos de estos. Un ejemplo no limitativo de un grupo heterocicloalquilo

monocíclico incluye la porción: . Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo multicíclicos incluyen grupos heterocicloalquilo bicíclicos. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros,



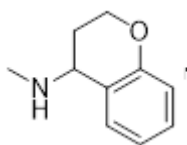
"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. El enlace con la porción parental es a través del oxígeno de éter.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son admisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

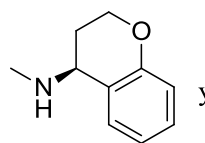
El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones especificadas.

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 una estructura presentada en la presente, las variables pueden ser iguales o diferentes.

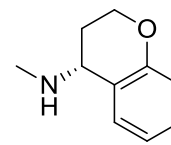
Una línea sólida —, como enlace generalmente indica una mezcla de, o cualquiera de, los posibles isómeros, por ejemplo, que contiene (R)- y (S)-estereoquímica. Por ejemplo:



significa que contiene uno de estos o ambos

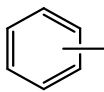


y

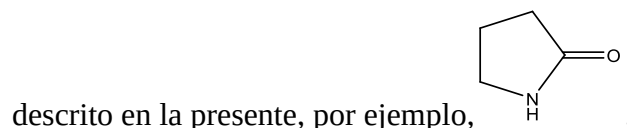


5

La línea ondulada ~~, como se usa en la presente que se muestra cruzando una línea que representa un enlace químico, indica un punto de unión al resto del compuesto. Las líneas

dibujadas en los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo,  indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles.

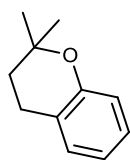
10 "Oxo" se define como un átomo de oxígeno que está doblemente unido a un anillo de carbono en un cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno u otro anillo



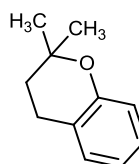
En la presente memoria descriptiva, donde hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un sistema de anillo, no puede haber oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en dicho sistema de anillo.

15

Como se conoce en el estado de la técnica, un enlace extraído de un átomo particular en donde no se representa ninguna porción en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



representa



20

En otra forma de realización, los compuestos útiles en los métodos de la invención, y/o las composiciones que los comprenden y son útiles en dichos métodos, están presentes en forma aislada y/o purificada. 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 ser aislado a partir de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), o fuente natural o

combinación de este. El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto (o un tautómero o estereoisómero de este, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero o dicho tautómero) después de ser obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en la presente o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con una pureza suficiente para ser adecuado para uso *in vivo* o medicinal y/o caracterizable por técnicas analíticas estándar descritas en la presente o bien conocidas por el experto en la materia.

Debe entenderse que se supone que cualquier carbono, así como un heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en la presente, tienen el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia, así como por referencia a libros de texto estándar como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Otra forma de realización proporciona profármacos y/o solvatos de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, (1987), vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en *Boreversible Carriers in Drug Design*, (1987) ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforman *in vivo* para producir un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), como, por ejemplo, a través de la hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis del uso de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en *Boreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto útil en los métodos de la invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede

comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como, por ejemplo, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₁₂)alquilcarboniloximetilo, 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, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo
 5 que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquilo (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-(C₁-C₂)alquilo, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquilo y piperidin, pirrolidin o
 10 morfolin(C₂-C₃)alquilo, y similares.

De manera similar, si un compuesto utilizado en los métodos de la invención contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco se puede formar mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como (C₁-C₆)alcanoiloximetilo, 1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etilo, (C₁-C₆)alcoxycarboniloximetilo, N-(C₁-C₆)alcoxycarbonilaminometilo, succinoilo, (C₁-C₆)alcanoilo, α-amino(C₁-C₄)alcanilo, arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacilo-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona
 15 independientemente de los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquilo)₂ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto utilizado en los métodos de la invención incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente (C₁-C₁₀)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en donde Y¹ es H, (C₁-C₆)alquilo o bencilo, -C(OY²)Y³ en donde Y² es (C₁-C₄)alquilo e Y³ es (C₁-C₆)alquilo, carboxi (C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₄)alquilo o mono-N- o di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquilo, -C(Y⁴)Y⁵ donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-(C₁-C₆)alquilamino morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.
 25

Uno o más compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no
 30

solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitativos adecuados de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula solvente es H₂O.

Uno o más compuestos usados en los métodos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es conocida en general. En consecuencia, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, **1993**, 3, 601-611, describen la preparación de los solvatos del fluconazol antimicótico en acetato de etilo así como a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos,

hemisolvatos, hidratos y similares se describen en E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, **5(1)**, artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitativo, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de estos) a una temperatura superior a la ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego se aíslan por métodos estándar. Las técnicas analíticas como, por ejemplo, la espectroscopía I. R. muestran la presencia del solvente (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 utilizada en los métodos de la presente invención eficaces para inhibir las enfermedades o la actividad enzimática mencionadas anteriormente y así producir el efecto terapéutico, meliorativo, inhibitorio o preventivo deseado.

Otra forma de realización proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos a utilizar en los métodos de la invención. Por lo tanto, se entiende que la referencia a un compuesto usado en los métodos de la invención en la presente incluye referencia a sales de estos, a menos que se indique lo contrario. El término "sal o sales", como se emplea en la presente, denota 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 la invención contiene tanto una porción básica, tal como, entre otros, una piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como, entre otros, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen

dentro del término "sales" como se usa en la presente. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles. Las sales de los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforados, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yoduros, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales útiles desde el punto de vista farmacéutico a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, en P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977)

66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Administración de alimentos y medicamentos, Washington, D.C. en su sitio de internet). Estas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia.

Entre las sales básicas de ejemplo figuran las sales de amonio, las sales metálicas alcalinas como las sales de sodio, litio y potasio, las sales metálicas alcalinotérreas como las sales de calcio y magnesio, las sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) como las dicitclohexilaminas, las t-butilaminas y las sales con aminoácidos como la arginina, la lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno 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 y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, decilo, cloruros, bromuros y yoduros de laurilo y estearilo, haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales ácidas y sales básicas están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se

consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Otra forma de realización proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos utilizados en los métodos de la invención. Dichos ésteres incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante esterificación de los grupos hidroxilo, en los que la porción no carbonilo de la porción de ácido carboxílico de la agrupación de éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, C₁₋₄alquilo) o C₁₋₄alcoxi o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono, di o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse adicionalmente mediante, por ejemplo, un C₁₋₂₀ alcohol o un derivado reactivo de este, o mediante un 2,3-di (C₆₋₂₄)acilglicerol.

Como se menciona en la presente, otra forma de realización proporciona tautómeros de los compuestos de la invención para usar en los métodos de la presente, y sales, solvatos, ésteres y profármacos de dichos tautómeros. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas de tales compuestos están dentro del alcance de los compuestos usados en los métodos de la invención. Por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos, cuando están presentes, se incluyen en la invención.

Los compuestos utilizados en los métodos de la invención 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 utilizados en los métodos de la invención, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto utilizado en los métodos de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Otra forma de realización proporciona mezclas diastereoméricas y enantiómeros individuales de los compuestos utilizados en los métodos de la invención. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, 5 por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convertir (por ejemplo, mediante hidrolización) 10 los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y 15 similares) de los compuestos utilizados en los métodos de la invención (incluidos los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se 20 contemplan como formas de realización dentro del alcance de esta invención, como son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en los métodos de la 25 invención).

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar 30 sustancialmente libres de otros isómeros, o puede mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros seleccionados u otros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se aplica igualmente a la sal,

solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Otra forma de realización proporciona compuestos etiquetados isotópicamente para usar en los métodos de la invención. Dichos compuestos son idénticos a los mencionados en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, mayor semivida in vivo o menos requisitos de dosificación) y, por ello, se pueden usar en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo marcado no isotópicamente.

En los compuestos utilizados en los métodos de la invención, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse de manera artificial en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). La presencia de deuterio en los compuestos de la invención se indica con "D". El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento en pos de deuterio puede otorgar ciertas ventajas terapéuticas, tal como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosis, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar de caracterización de muestras biológicas. Los

compuestos enriquecidos de manera isotópica de la invención pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos de la presente con el uso de intermedios y/o reactivos enriquecidos de manera isotópica adecuados.

Las formas polimórficas de los compuestos utilizados en los métodos de la invención, y de las sales, solventes, ésteres y profármacos de los compuestos de la invención, están destinadas a ser incluidas en la presente invención.

Métodos de tratamiento

La presente invención está dirigida a métodos de tratamiento contra infecciones de *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto descrito en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I') o (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la composición de la Fórmula (I') o (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, se administra en forma de una composición farmacéutica, que comprende además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, o para tratar la malaria, o para inhibir la plasmepsina X, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto tiene la Fórmula estructural (I') o (I) descritos en el Resumen de la invención. En ciertas formas de realización, la composición de la Fórmula (I') o (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, se administra con un portador farmacéuticamente aceptable, como una composición farmacéutica. También se proporcionan en la presente diversas formas de realización de estos métodos, como se describe más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable para inhibir la actividad de plasmepsina X, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. La invención además se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina X, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. Los

compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables descritas en cualquiera de las formas de realización de la invención en la presente son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, o para tratar la malaria, o para inhibir la plasmepsina IX, que comprende 5 administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto tiene la Fórmula estructural (I') o (I) descritos en el Resumen de la invención. En ciertas formas de realización, la composición de la Fórmula (I') o (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, 10 se administra con un portador farmacéuticamente aceptable, como una composición farmacéutica. También se proporcionan en la presente diversas formas de realización de estos métodos, como se describe más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable para inhibir la actividad de 15 plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. La invención se refiere además al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. Los 20 compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables descritas en cualquiera de las formas de realización de la invención en la presente son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, o para tratar la malaria, o para inhibir la plasmepsina X y la plasmepsina IX, que 25 comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto tiene la Fórmula estructural (I') o (I) descritos en el Resumen de la invención. En ciertas formas de realización, la composición de la Fórmula (I') o (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, se administra con un portador farmacéuticamente aceptable, como una composición farmacéutica. 30 También se proporcionan en la presente diversas formas de realización de estos métodos, como se describe más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable para inhibir la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. La invención se refiere además al uso de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium*, o para tratar la malaria. Los compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o sales farmacéuticamente aceptables descritas en cualquiera de las formas de realización de la invención en la presente son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

Los métodos de la presente invención son útiles para tratar la malaria porque inhiben la aparición, el crecimiento o la progresión de la afección, mejoran los síntomas de la afección, provocan la regresión de la afección, curan la afección o mejoran el bienestar general de un sujeto afectado o en riesgo de contraer la afección. Por lo tanto, de acuerdo con el tema actualmente divulgado, los términos "tratar", "tratamiento" y las variaciones gramaticales de estos, así como la frase "método de tratamiento", están destinados a abarcar cualquier intervención terapéutica deseada, que incluye, entre otros, a un método para tratar una infección existente en un sujeto infectado, tal como en un sujeto que ha sido expuesto a un parásito como se describe en la presente.

Las formas de realización de la invención también incluyen uno o más de los compuestos de Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o una sal de este farmacéuticamente aceptable (i) para usar en, (ii) para usar como medicamento o composición para, o (iii) para usar en la preparación de un medicamento para: (a) terapia (por ejemplo, del cuerpo humano); (b) medicina; (c) inhibición del crecimiento del parásito/*Plasmodium*, (d) tratamiento o profilaxis de infección por especies de *Plasmodium*; (e) reducción de la progresión, inicio o gravedad de los síntomas patológicos asociados con la infección por *Plasmodium* y/o reducción de la probabilidad de infección grave por *Plasmodium* o, (f) tratamiento, profilaxis o retraso en el inicio, la gravedad o la progresión de enfermedades asociadas al *Plasmodium*, que incluyen, entre otras: malaria.

Por consiguiente, otra forma de realización proporciona métodos para el tratamiento contra la malaria

o para el tratamiento de la infección por *Plasmodium*, que comprende la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal, solvato, éster o profármaco de farmacéuticamente aceptable, y una

cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales descritos a continuación. En ciertas formas de realización, se describen métodos en la presente para el tratamiento contra la malaria o para el tratamiento de la infección por *Plasmodium*, que comprende la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal, solvato, éster o profármaco de farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de uno o más agentes antipalúdicos adicionales descritos a continuación. En ciertas formas de realización, se describen en la presente métodos para el tratamiento contra la malaria mediante la inhibición de plasmepsina X, IX y al menos otro mecanismo, que comprende la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la Fórmula (I'), (I) (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal, solvato, éster o profármaco de estos farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de uno o más agentes antipalúdicos adicionales, en donde los agentes antipalúdicos actúan a través de un mecanismo diferente de la inhibición de la plasmepsina IX o la plasmepsina X. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, puede confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos se ejemplifican en la presente.

Dosis y administración

Otra forma de realización proporciona dosis y formas de dosis adecuadas utilizadas en los métodos de la invención. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis adecuadas para administrar los compuestos utilizados en los métodos de la invención a los pacientes, por ejemplo, un médico, farmacéutico u otra persona experta en la materia, y pueden variar de acuerdo con la salud, edad y peso del paciente, frecuencia de administración, uso con otros ingredientes activos y/o indicación para la cual se administran los compuestos. Las dosis pueden variar de alrededor de 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención. En una forma de realización, la dosis es de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En otra forma de realización, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de la preparación puede variarse o ajustarse de 1 mg a 100 mg, en formas específicas de realización, de alrededor de 1 mg a 50 mg, en formas específicas de realización, de alrededor de 1 mg a 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En otra forma de realización, un régimen de dosis diario recomendado típico para la administración oral puede variar de alrededor de 1 mg/día a

alrededor de 500 mg/día, en formas de realización específicas de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Como se analiza anteriormente, la cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales de estos farmacéuticamente aceptables se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante teniendo en cuenta factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente, así como severidad de los síntomas a tratar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo, se pueden mencionar soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificadores para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para 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 portador farmacéuticamente aceptable, como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Otra forma de realización proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable formulado para administración transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

Otra forma de realización proporciona el uso de composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable formulado para administración subcutánea. Otra forma de realización proporciona el uso de composiciones adecuadas para administración oral. En algunas formas de realización, puede ser ventajoso preparar en una forma de dosis unitaria la preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable. En tales formas, 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 propósito deseado. Cada una de las alternativas anteriores se considera incluida en las diversas formas de realización de la invención.

Cuando se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales ("tratamiento conjunto"), los compuestos utilizados en los métodos de esta invención, es decir, los compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), se pueden administrar juntos o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos de la invención pueden administrarse antes o después del uno o más agentes terapéuticos adicionales, según lo determinen los expertos en la materia o la preferencia del paciente.

Si se formula como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable dentro del rango de dosis descrito en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro del rango de dosis.

Tratamiento conjunto

Otra forma de realización proporciona métodos de tratamiento mediante el uso de composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de la invención, ya sea como el producto químico puro u, opcionalmente, que comprende además ingredientes adicionales. Dichas composiciones se contemplan para su preparación y uso solo o en tratamiento conjunto. Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar compuestos de alrededor de 5 a alrededor de 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para la administración oral. Se pueden encontrar ejemplos de portadores y métodos de elaboración farmacéuticamente aceptables para diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Entre los ejemplos no limitativos de medicamentos adicionales y agentes activos útiles en tratamientos conjuntos para el tratamiento contra la malaria, se incluyen los siguientes: Coartem® (Novartis International AG, Basilea, Suiza; arteméter + lumefantrina), Eurartesim®

(Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Roma, Italia; dihidroartemisinina-piperaquina), Pyramax® (Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd., Seúl, Corea; artesunato de pirronaridina), ASAQ Winthrop® (Sanofi SA (Gentilly, Francia)/DNDi (Ginebra, Suiza); artesunato + amodiaquina), ASMQ (Cipla Limited (Mumbai, India)/DNDi, artesunato + mefloquina), SPAQ- CO™ (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd. (Shangai), amodiaquina + sulfadoxina, pirimetamina), Artesun® (Guilin Pharmaceutical, artesunato), arteméter, artesunato, dihidroartemisinina, lumefantrina, amodiaquina, mefloquina, piperaquina, quinina, cloroquina, atovaquina y proguanil y sulfadoxina-pirimetamina, Tafenoquina (Glaxosmithkline), OZ439/PQP (Sanofi), OZ439/FQ (Sanofi), KAE609 (Novartis), KAF156 (Novartis), DSM265 (NIH/Takeda) y MK-4815

10 (Merck & Co., Inc., Powles *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56(5): 2414–2419(2012)). La selección de dichos ingredientes activos adicionales será de acuerdo con las enfermedades o trastornos presentes para los que se desea el tratamiento, según lo determine el médico tratante u otro proveedor de atención médica.

Por lo tanto, la invención también proporciona métodos para usar los

15 compuestos de la Fórmula (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal de este farmacéuticamente aceptable para inhibir plasmepsina X, plasmepsina IX o plasmepsina X y IX, para tratar la infección por Plasmodium o tratar la malaria, en donde el método comprende además administrar a un sujeto que lo necesite, uno o más agentes antipalúdicos adicionales. En algunas formas de realización, el uno o más agentes antipalúdicos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: arteméter,

20 lumefantrina, dihidroartemisinina, piperaquina, pirronaridina, artesunato, amodiaquina, mefloquina, sulfadoxina, pirimetamina, lumefantrina, quinina, cloroquina, alucina, cloroquina y proguanil.

EJEMPLOS

ACN = acetonitrilo
 AcOEt = etilacetato

25 Bu₃P= Bis(tri-ter-butilfosfin)paladio(0)
 DCM = diclorometano
 DIAD=Diisopropil azodicarboxilato
 DIEA = N, N-Diisopropiletilamina, o la base de Hünig
 DMF = N,N-dimetilformamida

30 DMP= Dess-Martin periodinano
 DMSO = Sulfóxido de dimetilo
 EDC = EDCI= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOAc = acetato de etilo

h = horas

HOBt = hidroxibenzotriazol

LCMS=Cromatografía de líquidos-espectrometría de masa

5 LHMDs = LiHMDs= bis(trimetilsilil)amida de litio

LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio

min = minutos

Me = metilo

MeOH= CH₃OH=metanol

10 NaBH₄ = borohidruro de sodio

Na₂SO₄= sulfato de sodio

NH₄Cl = cloruro de amonio

Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloruro de paladio (II)

SFC = cromatografía de fluidos supercríticos

15 TBAF= Fluoruro de tetra-n-butilamonio

TEA= trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF= tetrahidrofurano

TMS = trimetilsililo

20 CDCl₃ = cloroformo pesado

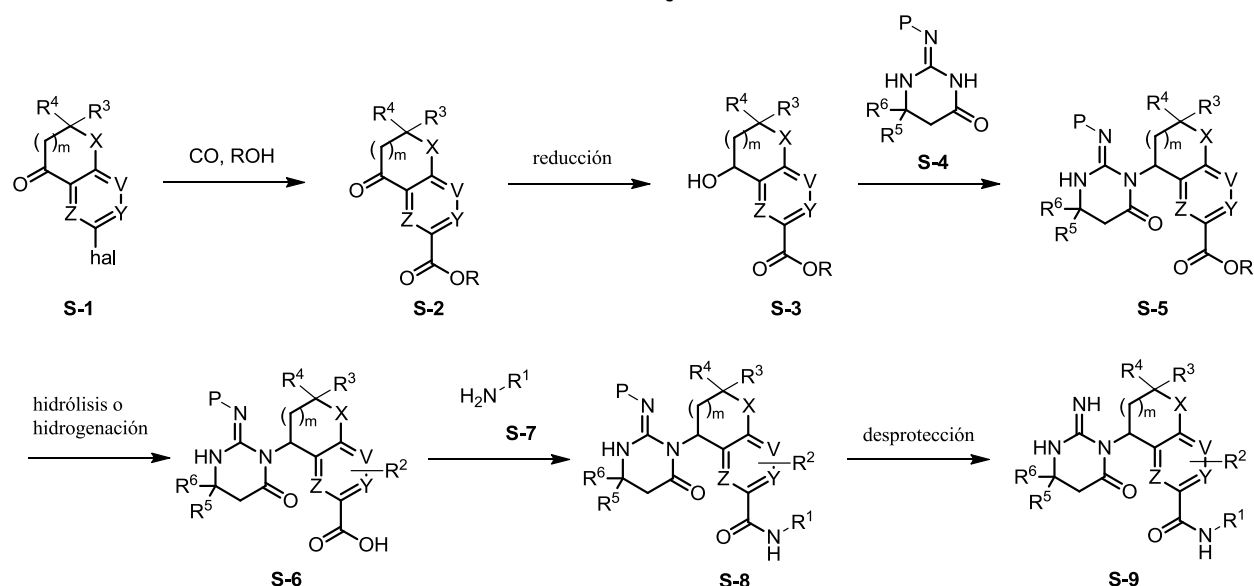
CD₃OD = metanol pesado

1 Atmósfera estándar [atm] = 101325 pascal [Pa] = 14,6959488 psi

Los significados de las abreviaturas en los espectros de resonancia magnética nuclear se muestran a continuación: s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, ddd =
 25 doble doblete, sept = septeto, t = triplete, m = multiplete, br = ancho, brs = singulete ancho, q = cuarteto, J = constante de acoplamiento y Hz = hertz.

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios se compraron de fuentes de catálogo comunes o se hicieron mediante el uso de procedimientos conocidos, o como se
 30 ilustra de otra manera. Algunas rutas aplicadas con frecuencia a los compuestos de la Fórmula (I') o (I) se describen en los Esquemas que siguen. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de reacción en los esquemas puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Se puede usar un asterisco (*) en un dibujo de estructura química que indica la ubicación de un centro quiral.

ESQUEMA 1



Los compuestos intermedios de la Fórmula **S-2**, en los que hal es un halógeno como Cl, Br e I, se preparan a partir de **S-1** después de la carbonilación en presencia de un alcohol. La reducción de cetonas en **S-2** se puede realizar racémicamente mediante el uso de una fuente de hidruro como NaBH_4 o LiAlH_4 o la estereoselectividad mediante hidrogenación catalítica asimétrica o biocatálisis (cetoreductasas) para producir alcoholes **S-3**. El tratamiento de **S-3** con iminopirimidona **S-4** protegida con N (WO2017142825) en condiciones de Mitsunobu proporciona intermedios **S-5**. De manera alternativa, el alcohol en los intermedios **S-3** podría transformarse en un grupo saliente tal como un mesilato, tosilato o halógeno que puede desplazarse con iminopirimidonas **S-4** para obtener los intermedios **S-5**. La hidrólisis catalizada por ácido o base o hidrogenación del éster **S-5** seguido del acoplamiento con aminas **S-7** proporciona intermedios **S-8** que después de la eliminación del grupo protector produce los productos de la Fórmula **S-9**.

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron dentro de una caja de guantes o bajo nitrógeno o argón utilizando solventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó por cromatografía analítica en capa fina (TLC), generalmente realizada con placas de TLC recubiertas previamente o por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS).

Típicamente, el sistema analítico LC-MS utilizado consistía en una plataforma Waters ZQTM con ionización por electropulverización en modo de detección de iones positivos con un HPLC Agilent serie 1100 con muestreador automático. La columna era comúnmente una Waters Xterra MS C18, $3,0 \times 50$ mm, $5 \mu\text{m}$ o una Waters Acquity UPLC[®] BEH C18 $1,0 \times 50$ mm, $1,7 \mu\text{m}$. La velocidad de flujo fue de 1 ml/min, y el volumen de inyección fue de 10 μl . La detección UV

estuvo en el rango de 210-400 nm. La fase móvil consistió en solvente A (agua más 0,05 % de TFA) y solvente B (MeCN más 0,05 % de TFA) con un gradiente de 100 % de solvente A durante 0,7 min que se cambió a 100 % de solvente B durante 3,75 min, y se mantuvo durante 1,1 min, y luego se volvió a 100 % de solvente A durante 0,2 min.

5 Las purificaciones de HPLC preparativa se realizaron normalmente mediante un sistema dirigido de espectrometría de masas o un sistema no dirigido de masas. Normalmente se realizaron en una estación de trabajo de cromatografía de aguas configurada con el sistema LC-MS que consiste en: sistema de MS Waters ZQ™ de un solo cuadrante con ionización de electropulverización, bomba de gradiente Waters 2525, inyector/recolector Waters 2767, detector
 10 PDA Waters 996, las condiciones de MS en: 150-750 amu, electropulverización positiva, recolección disparada por MS, y una columna de 5 micrómetros de Waters SUNFIRE® C-18, 30 mm (id) x 100 mm Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (10-100 %) en agua que contenían 0,1 % de TFA. Las velocidades de flujo se mantuvieron en 50 ml/min, el volumen de inyección fue de 1800 µl, y el rango de detección de UV fue de 210-400 nm. Un sistema alternativo
 15 de HPLC preparativa utilizado fue una estación de trabajo Gilson que consistía en: Inyector/recolector Gilson GX-281, detector Gilson UV/VIS-155, bombas Gilson 333 y 334, y una columna Phenomenex Gemini-NX C-18 de 5 micrómetros, 50 mm (id) x 250 mm o una columna Waters XBridge™ C-18 de 5 micrómetros OBD™, 30 mm (id) x 250 mm. Las fases móviles consistían en mezclas de acetonitrilo (0-75 %) en agua que contenían 5mmol de (NH₄)HCO₃. Las
 20 velocidades de flujo se mantuvieron a 50 ml/min para la columna Waters Xbridge™ y 90 ml/min para la columna Phenomenex Gemini. El volumen de inyección varió de 1000-8000 µl, y el rango de detección UV fue de 210-400 nm. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales. Las reacciones realizadas mediante irradiación de microondas se llevaron a cabo normalmente a través de un optimizador Emrys fabricado por Personal Chemistry, o un
 25 iniciador fabricado por Biotage. La concentración de soluciones se llevó a cabo en un evaporador giratorio a presión reducida. La cromatografía flash generalmente se realizó mediante un aparato de cromatografía flash Biotage® (Dyax Corp.), un aparato ISCO CombiFlash® Rf o un ISCO CombiFlash® Companion XL en gel de sílice (32-63 µm, 60 Å tamaño de poro) en cartuchos previamente envasados del tamaño indicado. Los espectros de ¹H NMR se adquirieron a
 30 espectrómetros de 500 MHz en soluciones de CDCl₃ a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se informaron en partes por millón (ppm). El tetrametilsilano (TMS) se usó como referencia interna en soluciones de CDCl₃, y el pico residual de CH₃OH o TMS se usó como referencia interna en soluciones de CD₃OD. Las constantes de acoplamiento (J) se informaron en hertz (Hz). La cromatografía analítica quiral se realizó con mayor frecuencia en una de las
 35 columnas CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA o

CHIRALCEL® OJ (250x4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con un porcentaje notable de etanol en hexano (% Et/Hex) o isopropanol en heptano (% IPA/Hep) como sistemas solventes isocráticos. La cromatografía preparativa quiral se realizó en una de las columnas CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20x250 mm)

5 (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con los sistemas de solventes isocráticos deseados identificados en la cromatografía analítica quiral o por condiciones de fluido supercrítico (SFC).

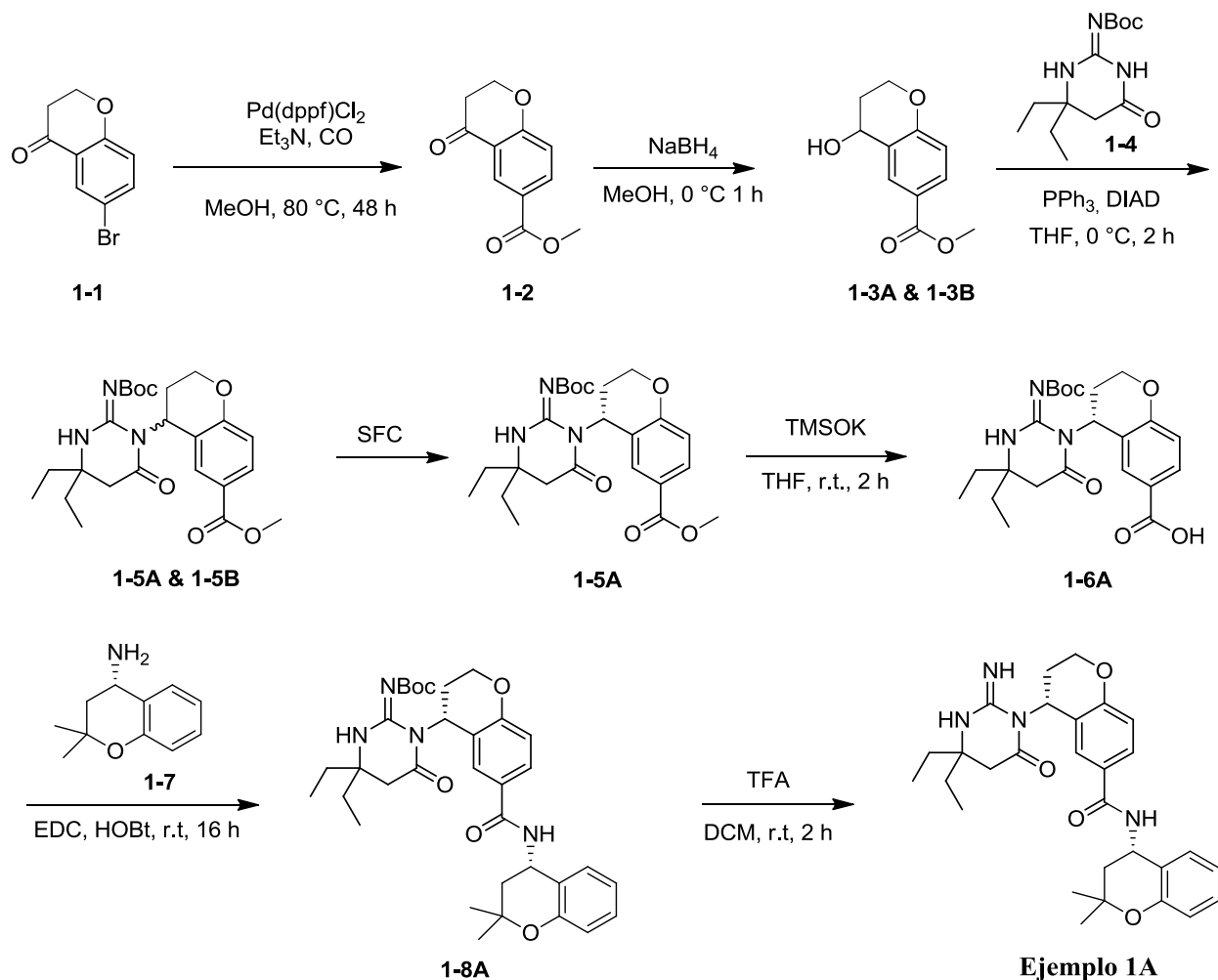
Se entiende que un centro quiral en un compuesto puede existir en la configuración estereofónica "S" o "R"

o como una mezcla de ambos. Dentro de una molécula, cada enlace dibujado como una línea recta desde un centro quiral incluye los estereoisómeros (R) y (S), así como mezclas de estos.

10

Ejemplo 1A

4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida



Etapa A: metil 4-oxocroman-6-carboxilato **1-2**

Se agregaron Pd(dppf)Cl₂ (11,28 g, 15,41 mmol) y trietilamina (64,5 ml, 462 mmol) a una solución de 6-bromocroman-4-ona **1-1** (35 g, 154 mmol) en MeOH (120 ml) a 25 °C. La solución se agitó a 80 °C durante 48 h en atmósfera de CO (50 psi). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (120 g), Eluyente de 10 % de gradiente de acetato de etil/éter de petróleo @55 ml/min) para obtener metil 4-oxocroman-6-carboxilato **1-2**.

MS (ESI) m/z: 248,1(M+41+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,60 - 4,65 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H).

Etapa B: metil 4-hidroxicroman-6-carboxilato **1-3A y 1-3B**.

Se agregó borohidruro de sodio (3,03 g, 80 mmol) a 0 °C en porciones a una solución de metil 4-oxocroman-6-carboxilato **1-2** (15 g, 72,7 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (50 ml), después se concentró a presión reducida para obtener un residuo, se agregó agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml * 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (40 g), Eluyente de 0~22 % de gradiente de acetato de etil/éter de petróleo @50 ml/min) para obtener metil 4-hidroxicroman-6-carboxilato **1-3A y 1-3B**.

MS (ESI) m/z: 209,0 (M+H⁺).

¹H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ 8,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 3H)

Etapa C: (E)-metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **1-5A y 1-5B**.

Se agregó DIAD (18,86 ml, 96 mmol) por goteo a una solución de (Z)-ter-butil (4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **1-4** (12,94 g, 48,0 mmol), metil 4-hidroxicroman-6-carboxilato **1-3A y 1-3B** (10 g, 48,0 mmol) y trifenilfosfina (25,2 g, 96 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml*2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (40 g), Eluyente de 0~25 % de gradiente de acetato de etil/éter de petróleo @50 ml/min) para obtener (*E*)-metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **1-5A** y **1-5B**.

5 MS (ESI) m/z : 460,2 ($M+H^+$).

^1H NMR (500MHz, cloroformo- d) δ 7,75 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 7,0, 10,1 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,02 - 0,89 (m, 6H)

10

Etapa D: de metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **1-5A**

El metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **1-5A** (6,5 g, 14,14 mmol) se purificó mediante SFC activado (Instrumento SFC 5, Método Columna DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 50 mm, 10um), Condición 0,1 % aqNH₃ MeOH, comienzo B 40 %, final B 40 %, Velocidad de flujo (ml/min) 200, Inyecciones 150) para proporcionar metilo 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **1-5A** (R_t = 6,460min).

15

MS (ESI) m/z : 460,2 ($M+H^+$).

20 **1-5A**: ^1H NMR (500MHz, cloroformo- d) δ 10,10 (s, 1H), 7,75 (dd, J =2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 (d, J =8,5 Hz, 1H), 6,45 - 6,31 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,03 - 0,90 (m, 6H)

25 Etapa E: Ácido 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico **1-6A**

Se agregó trimetilsilanolato de potasio (1,842 g, 14,36 mmol) a una solución de metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)cromano- 6-carboxilato **1-5A** (2,2 g, 4,79 mmol) en THF (35 ml). La reacción se agitó a 22 °C durante 1 h. La solución de ácido 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico **1-6A** se usó para la siguiente etapa directamente sin manipulación o purificación adicional.

30

MS (ESI) m/z : 446,1 ($M+H^+$)

Etapa F: ter-butilo (1-(6-(((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **1-8A**

Se agregó DIEA (3,14 ml, 17,96 mmol) a una solución de ácido 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico **1-6A** (2,0 g, 4,49 mmol), EDC (1,721 g, 8,98 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol **7** (1,213 g, 8,98 mmol) y (S)-2,2-dimetilcroman-4-amina (1,591 g, 8,98 mmol) en THF (35 ml). La reacción se agitó a 22 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml * 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (40 g), Eluyente de 0~26 % de gradiente de AcOEt/éter de petróleo @50 ml/min) para obtener ter-butilo (1-(6-(((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-ilideno)carbamato **1-8A**.

MS (ESI) *m/z*: 605,4 (M+H⁺)

¹H NMR (400MHz, cloroformo-d) δ 10,10 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 3H), 6,48 - 6,34 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,53 - 5,39 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 7H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,92 (m, 6H)

Etapa G: 4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida **Ejemplo 1A**

Una solución de ter-butilo (1-(6-(((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2 (1H) -iliden)carbamato **1-8A** (2,4 g, 3,97 mmol) en DCM (15 ml) y TFA (3 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (0,1 % de TFA) (Método EG Método Columna Waters XSELECT C18 150 * 30 mm * 5um Condición agua (0,1 % TFA) -ACN Comienzo B 22 Final B 55 Tiempo de gradiente (min) 11 100 % B Tiempo de retención (min) 2 Velocidad de flujo (ml/min) 25 Inyecciones 10) para proporcionar 4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida **Ejemplo 1A**.

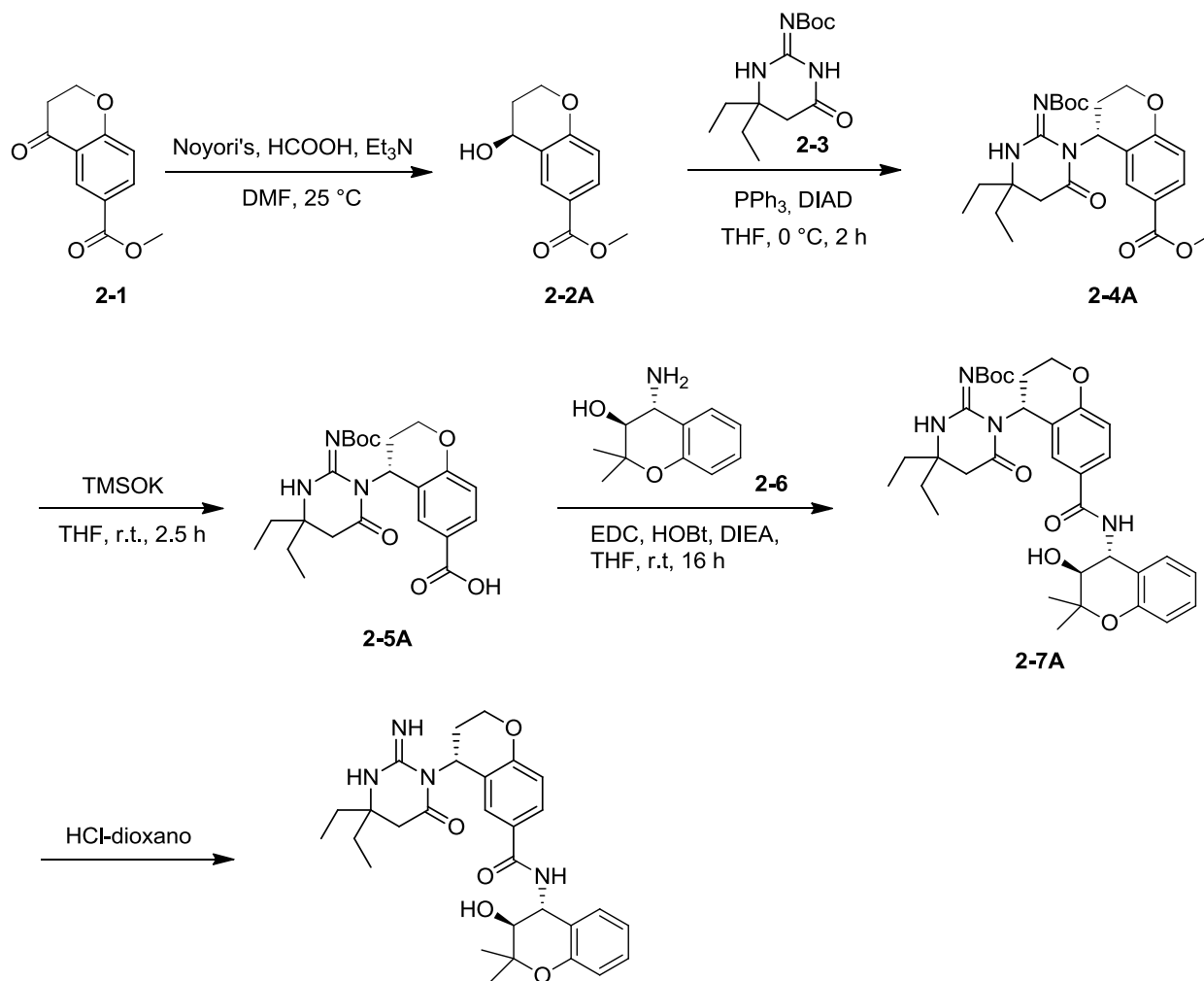
MS (ESI) *m/z*: 505,3 (M+H⁺)

¹H NMR (400MHz, metanol-d₄) δ 8,54 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,83 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,54 - 5,38 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,22 (t, *J*=10,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,67 (m, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,12

- 2,10 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,98 - 0,93 (m, 6H)

EJEMPLO 2A:

5 4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-N-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida



Ejemplo 2A

10 Etapa A: (S)-metil 4-hidroxicroman-6-carboxilato **2-2A**

Una solución de ácido fórmico (30 g, 652 mmol) y trietilamina (120 g, 1186 mmol) en DMF (320 ml) se agitó durante 15 minutos, luego se agregó metil 4-oxocroman-6-carboxilato **2-1** (40 g, 194 mmol) y (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamin(cloro)([*c*-cimen]rutenio (II) (1,234 g, 1,940 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (300

ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml * 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml), secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (150 g), Eluyente de 0~30 % de gradiente de acetato de etil/éter de petróleo @65 ml/min) para proporcionar (S)-metil 4-

5 hidroxicroman-6-carboxilato **2-2A**.

MS (ESI) *m/z*: 209,0 (M+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,50 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,81 (q, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,59 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H).

10 Etapa B: metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **2-4A**

Se agregó por goteo (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (34,0 ml, 173 mmol) a una solución de (*Z*)-ter-butilo (4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **2-3** (40 g, 149 mmol), metil 4-hidroxicroman-6-carboxilato **2-2A** (30 g, 144 mmol) y trifenilfosfina (48 g, 183
15 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, luego se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS (150 g), Eluyente de 0~5 % de gradiente de AcOEt/DCM @65 ml/min) para obtener metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato **2-4A**.

20 MS (ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,48-10,83 (m, 1H), 7,78 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,93-6,04 (m, 1H), 4,43 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,18 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 0,90-0,99 (m, 6H).

25 Etapa C: Ácido (*R*)-4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico **2-5A**

Se agregó trimetilsilanolato de potasio (7,54 g, 58,8 mmol) a una solución de (*R*)-metil 4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)cromano-6-
30 carboxilato **2-4A** (9,0 g, 19,59 mmol) en THF (300 ml). La reacción se agitó a 22 °C durante 2,5 h. La solución de ácido (*R*)-4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico **2-5A** se usó para la siguiente etapa directamente sin manipulación o purificación adicional.

MS (ESI) *m/z*: 446,0 (M+H⁺)

Etapa D: ter-butil (4,4-dietil-1-((*R*)-6-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1*H*)-iliden) carbamato **2-7A**

Se agregó DIEA (13,69 ml, 78 mmol) a una solución de ácido (*R*)-4-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)croman-6-carboxílico **2-5A** (8,73 g, 19,60 mmol), EDC (9,39 g, 49,0 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (5,30 g, 39,2 mmol) y (3*S*,4*R*)-4-amino-2,2-dimetilcroman-3-ol2-6 (4,54 g, 23,51 mmol) en THF (300 ml). La reacción se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto bruto como un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS 150 g), Eluyente de 0~30 % de gradiente de acetato de etil/éter de petróleo @65 ml/min) para obtener ter-butilo (4,4-dietil-1-((*R*)-6-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1*H*)-ilideno)carbamato **2-7A**.

MS (ESI) *m/z*: 621,3 (M+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,12 (br, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,94 (dt, *J*=1,0, 7,5 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,34-6,43 (m, 2H), 5,11-5,12 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,23 (dt, *J*=2,0, 11,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,68-2,83 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 4H), 1,49-1,50 (m, 12H), 1,28 (s, 3H), 0,90-0,98 (m, 6H).

Etapa E 4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-N-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida **Ejemplo 2A**

Una solución de ter-butil (4,4-dietil-1-(6-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1*H*)-iliden)carbamato **2-7A** (14 g, 22,55 mmol) en HCl-dioxano (4M) (200 ml) se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Instrumento ACSSH-PrepL-K2 Método de Columna YMC-Triart Prep C18 250*50mm*10um Condición agua (0,1 % de TFA)-ACN Comienzo B 20 Final B 50 Tiempo de gradiente (min) 25 100 % B Tiempo de Retención (min) 3 Velocidad de flujo (ml/min) 120) para obtener 4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-N-((3*S*,4*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida **Ejemplo 2A**.

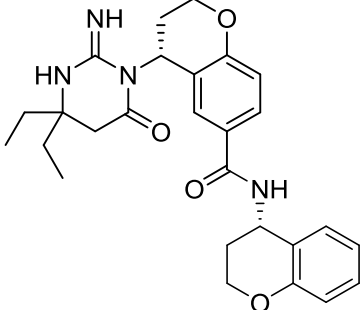
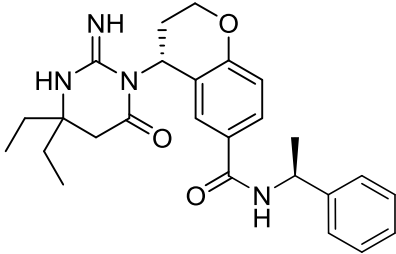
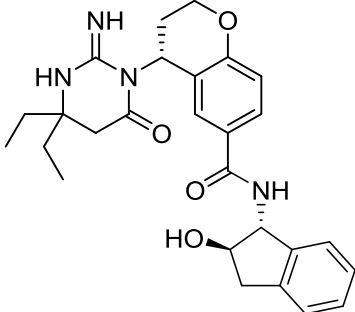
MS (ESI) *m/z* 521,3 (M+H⁺)

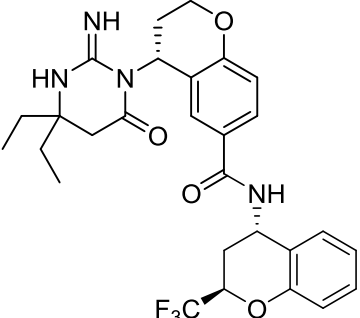
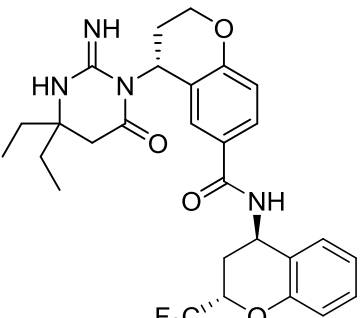
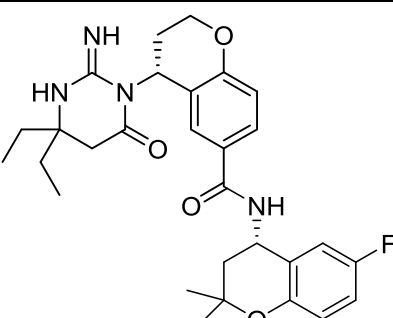
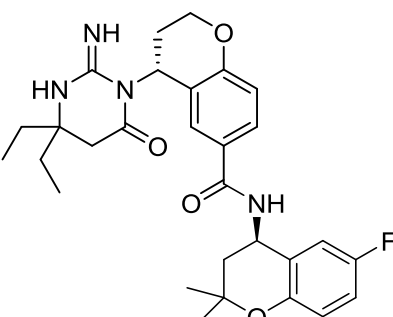
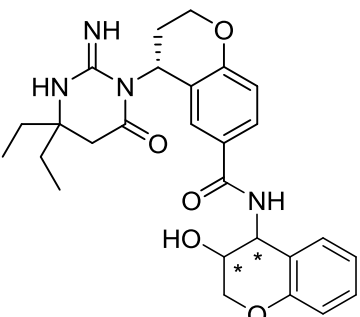
¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 6,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,30-5,88 (m, 1H), 5,22 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,49 (td, *J*=3,6, 11,6 Hz, 1H), 4,21 (t, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=9,6

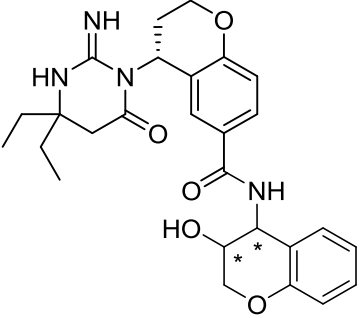
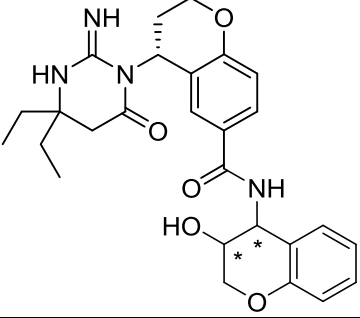
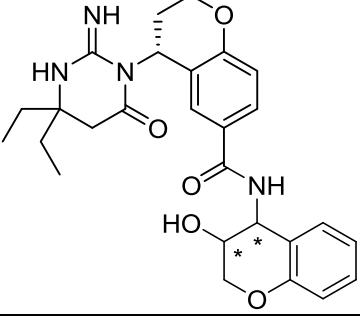
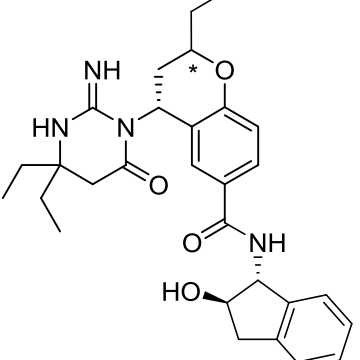
Hz, 1H), 2,65-2,87 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,62-1,81 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,91-0,98 (m, 6H).

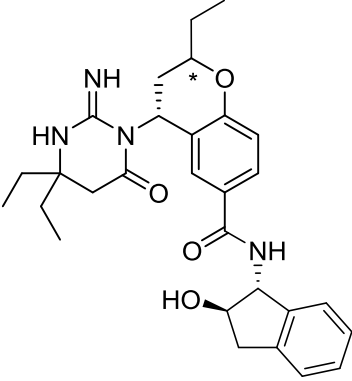
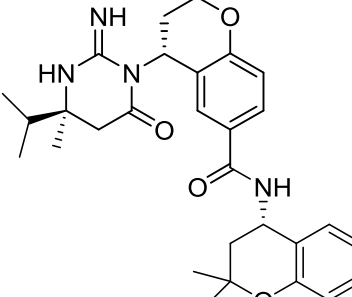
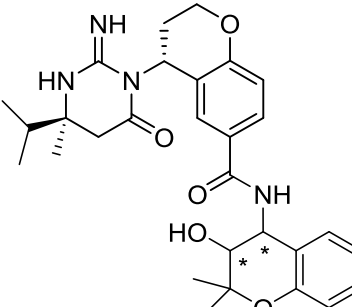
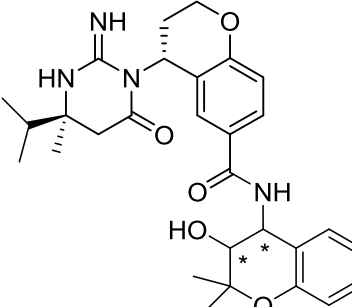
Los compuestos en la Tabla 1-4 se prepararon de manera análoga como se describe en el Esquema 1 y los experimentos descritos en la presente. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa y/o SFC preparativa quiral.

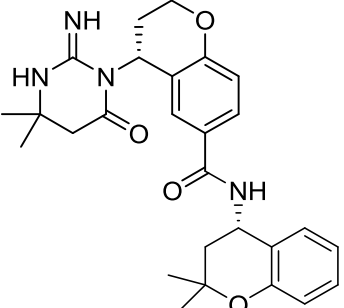
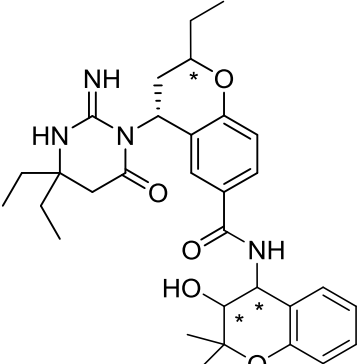
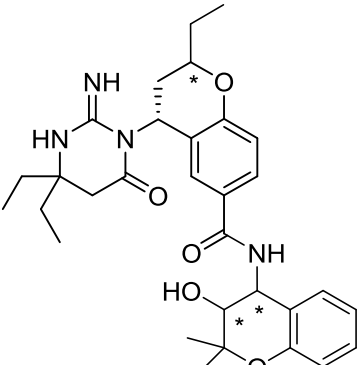
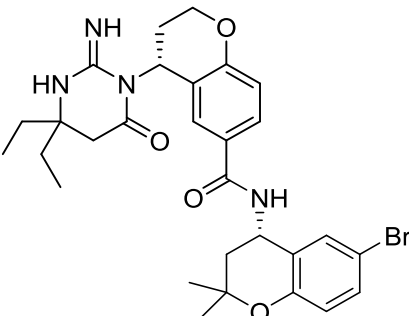
TABLA 1

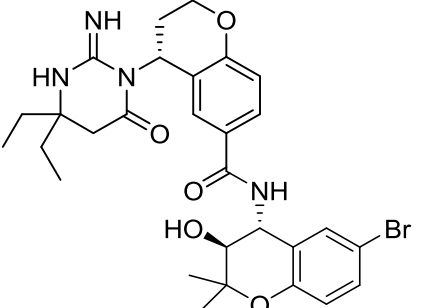
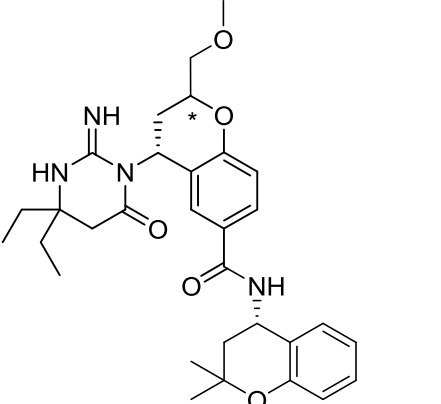
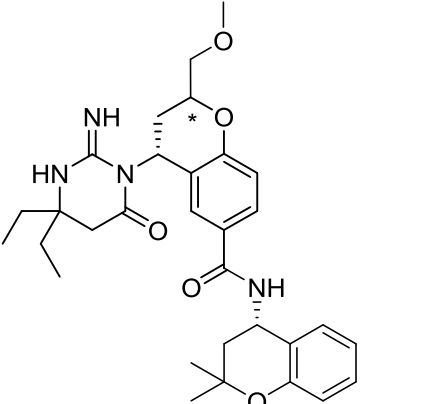
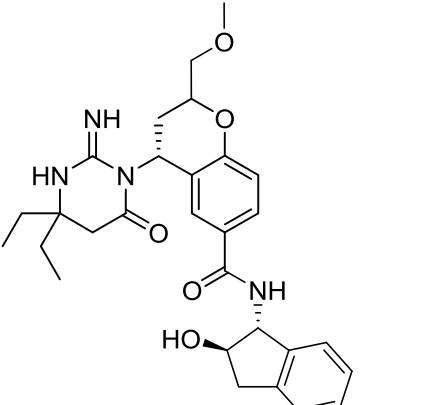
Ejemplo	Estructura	LC/MS (M+1) ⁺	Nombre
3A		477,5	(R)-N-((S)-croman-4-yl)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)croman-6-carboxamida
4A		449,2	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((S)-1-feniletil)croman-6-carboxamida
5A		477,3	(R)-4-(4,4-diethyl-2-imino-6-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)croman-6-carboxamida

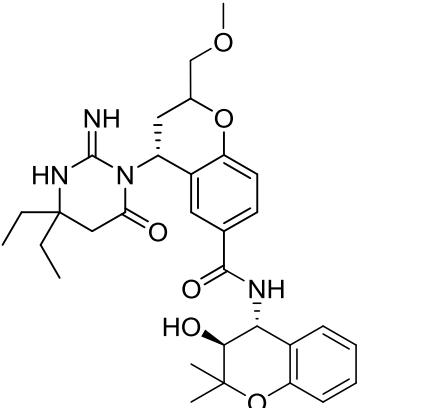
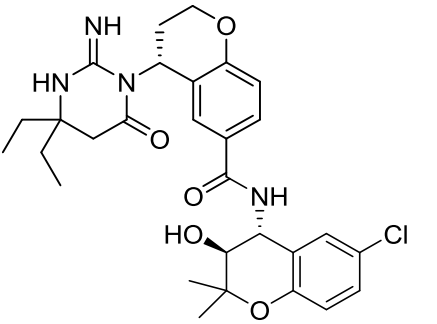
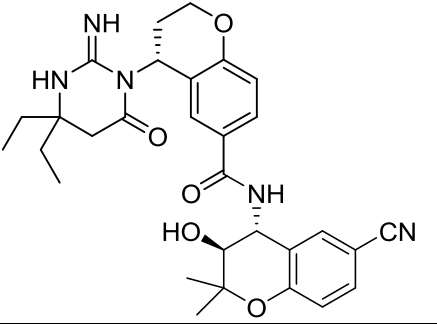
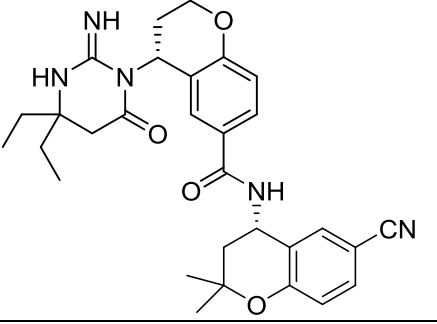
6A		545,2	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((2R,4S)-2-(trifluorometil)croman-4-il)croman-6-carboxamida
6B		545,2	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((2S,4R)-2-(trifluorometil)croman-4-il)croman-6-carboxamida
7A		523,2	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-6-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
7B		523,2	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((R)-6-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
8A		493,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(3-hidroxicroman-4-il)croman-6-carboxamida

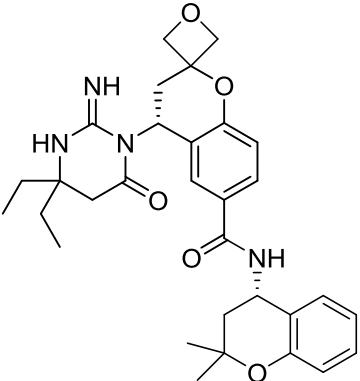
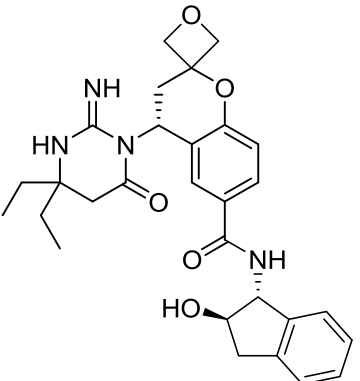
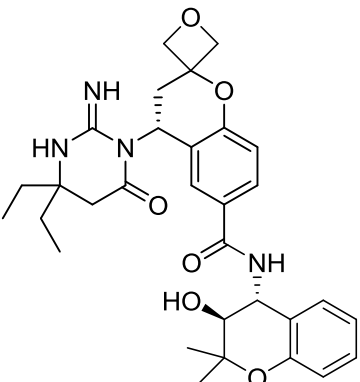
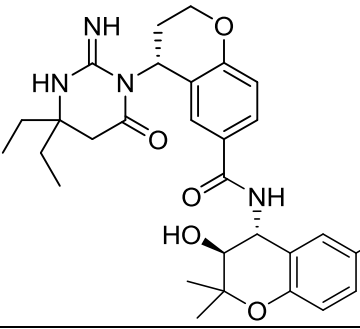
8B		493,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(3-hidroxicroman-4-il)croman-6-carboxamida
8C		493,1	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(3-hidroxicroman-4-il)croman-6-carboxamida
8D		493,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(3-hidroxicroman-4-il)croman-6-carboxamida
9A		505,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-etil-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)croman-6-carboxamida

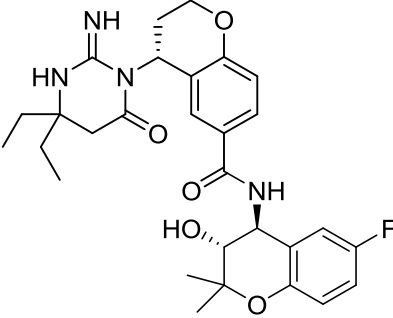
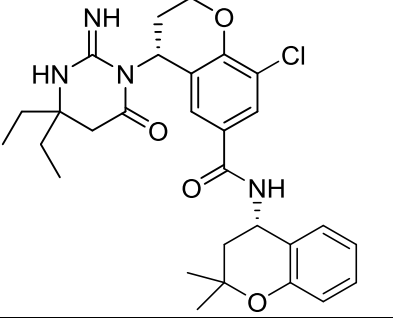
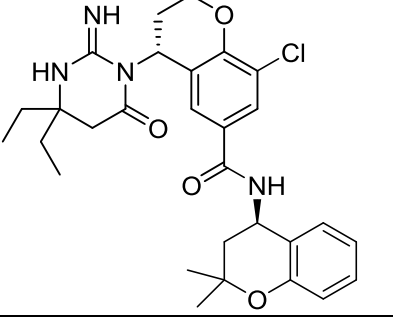
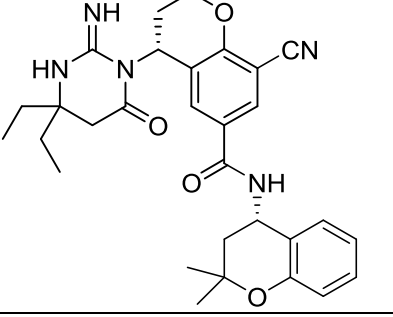
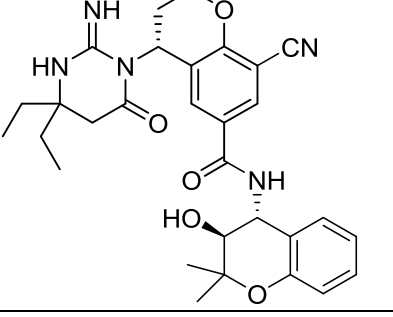
9B		505,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-etil-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)croman-6-carboxamida
10A		505,3	(R)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
11A		521,4	(4R)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
11B		521,3	(4R)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

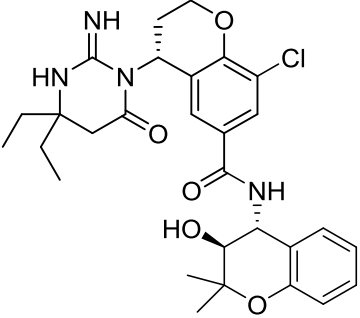
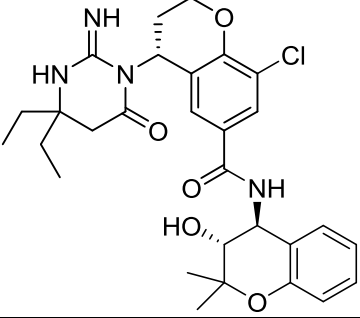
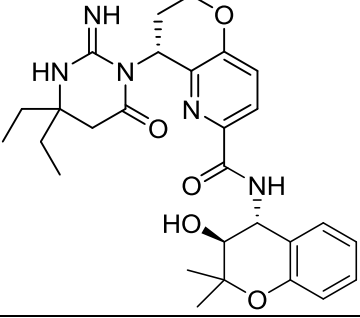
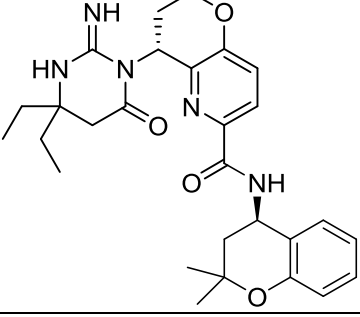
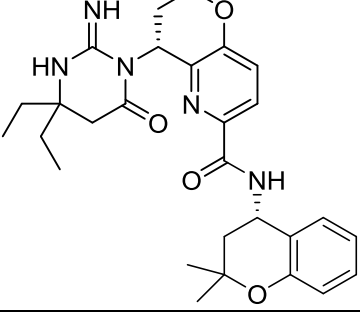
12A		477,3	(R)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
13A		549,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-etil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
13B		549,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-etil-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
14A		583,1, 585,2	(R)-N-((S)-6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

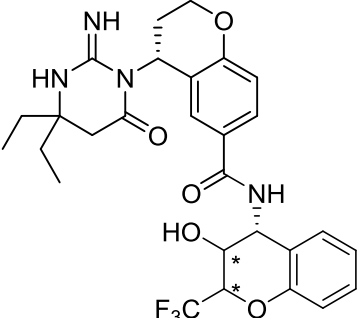
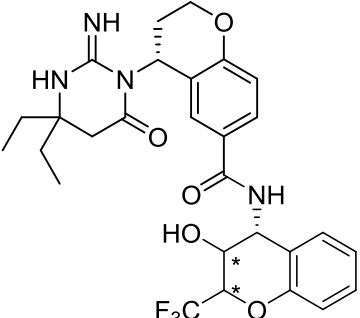
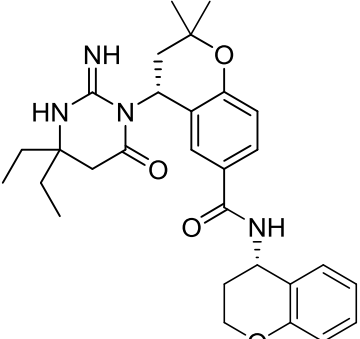
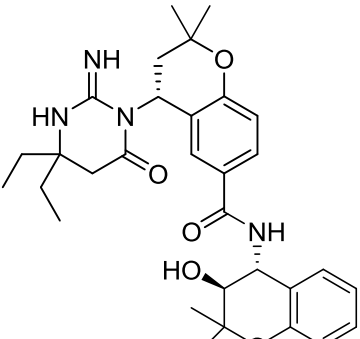
15A		599,2,601,3	(R)-N-((3S,4R)-6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
16A		549,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)croman-6-carboxamida
16B		549,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)croman-6-carboxamida
17A		521,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)croman-6-carboxamida

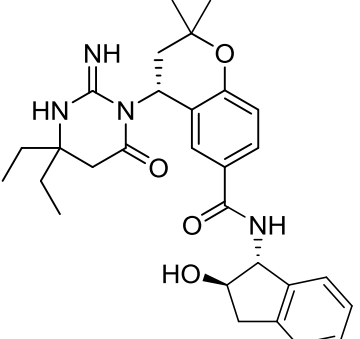
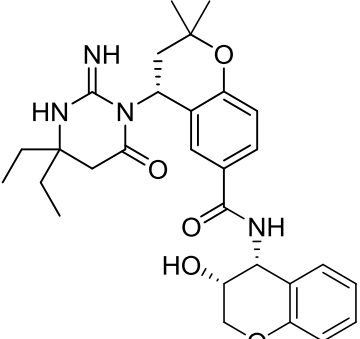
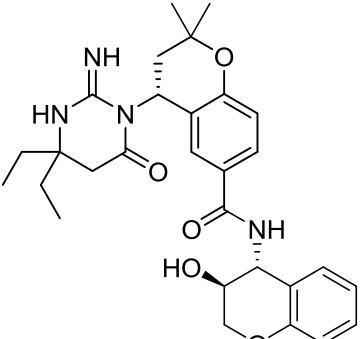
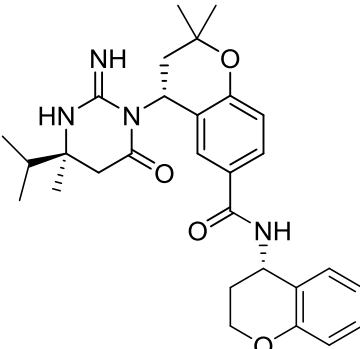
18A		565,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)croman-6-carboxamida
19A		555,2, 557,3	(R)-N-((3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
20A		546,3	(R)-N-((3S,4R)-6-ciano-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
21A		530,3	(R)-N-((S)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

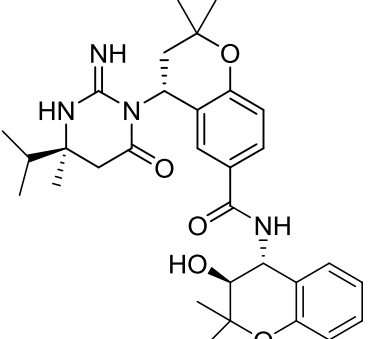
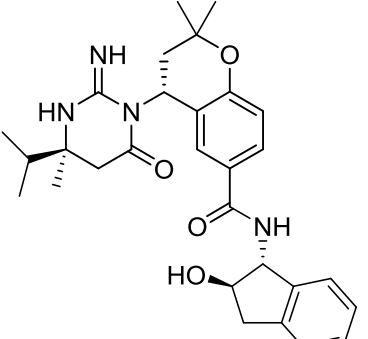
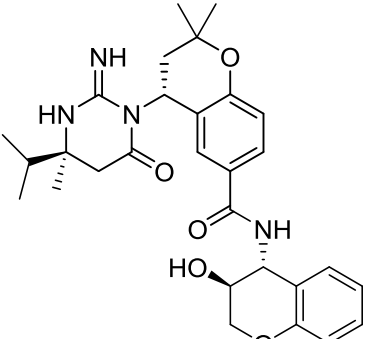
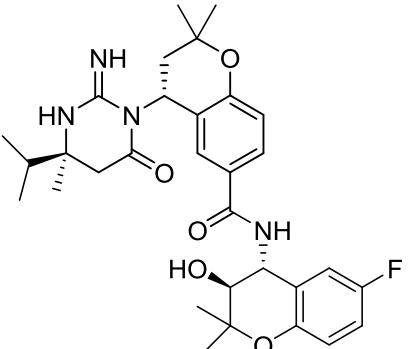
22A		547,4	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)spiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamida
23A		519,2	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)spiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamida
24A		563,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)espiro[croman-2,3'-oxetan]-6-carboxamida
25A		539,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida

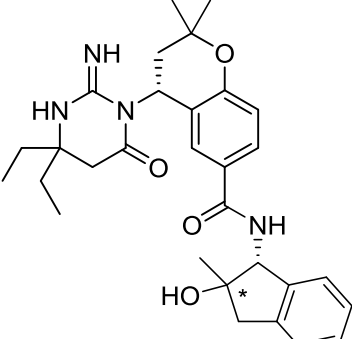
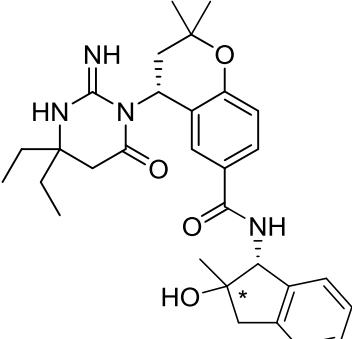
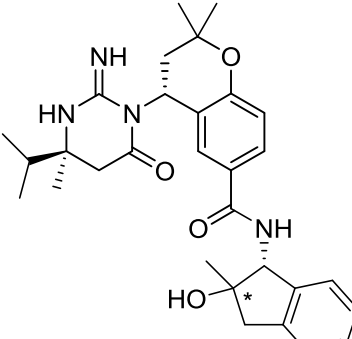
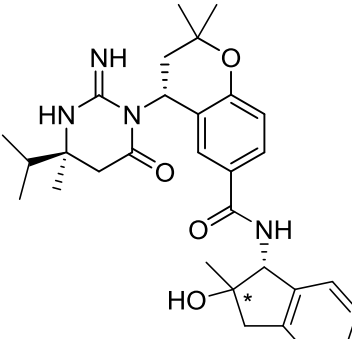
25B		539,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3R,4S)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
26A		539,3, 541,3	(R)-8-cloro-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
26B		539,2, 541,3	(R)-8-cloro-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((R)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
27A		530,3	(R)-8-ciano-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
28A		546,3	(R)-8-ciano-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida

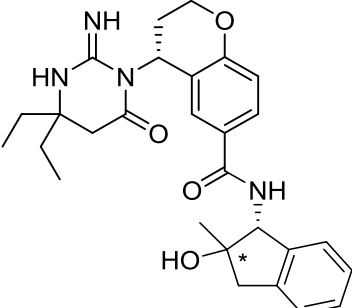
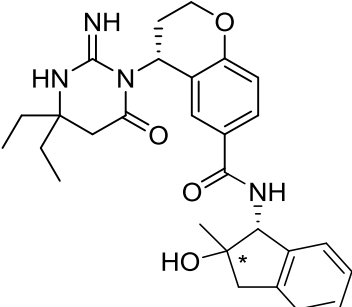
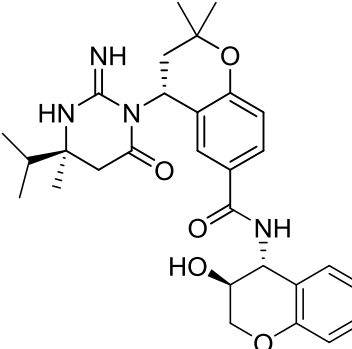
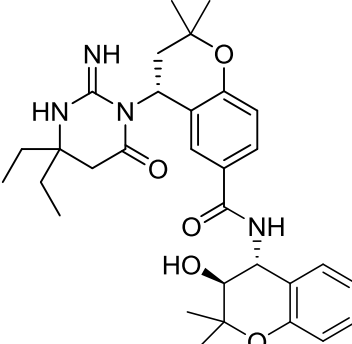
29A		555,3,557,3	(R)-8-cloro-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
29B		555,3, 557,3	(R)-8-cloro-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3R,4S)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
30A		522,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3,4-dihidro-2H-piran[3,2-b]piridin-6-carboxamida
31A		506,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((R)-2,2-dimetilcroman-4-il)-3,4-dihidro-2H-piran[3,2-b]piridin-6-carboxamida
31B		506,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-3,4-dihidro-2H-piran[3,2-b]piridin-6-carboxamida

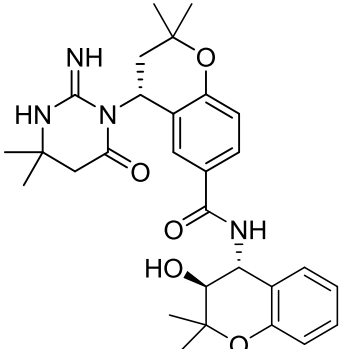
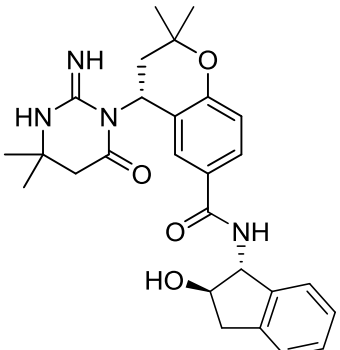
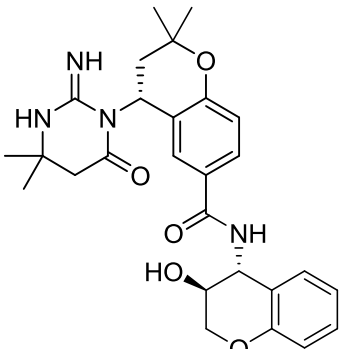
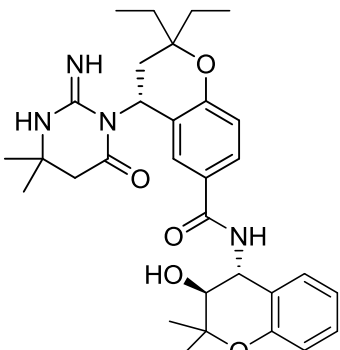
32A		561,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((4R)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)croman-4-il)croman-6-carboxamida
32B		561,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((4R)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)croman-4-il)croman-6-carboxamida
33A		505,3	(R)-N-((S)-croman-4-il)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
34A		549,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

35A		505,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
36A		521,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3R,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
36B		521,6	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
37A		521,2	(R)-N-((S)-croman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

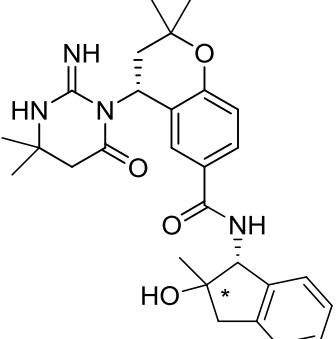
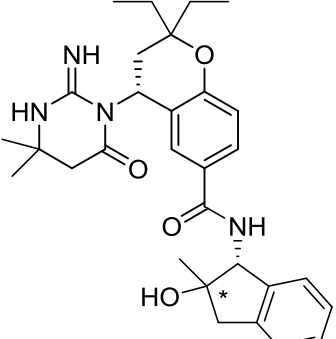
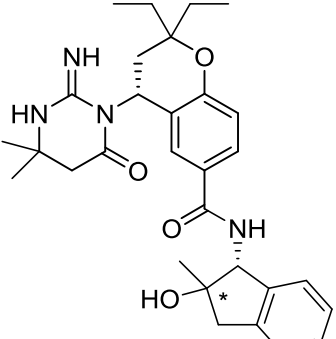
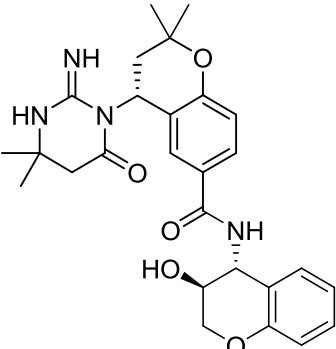
38A		549,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
39A		505,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
40A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
41A		567,3	(R)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

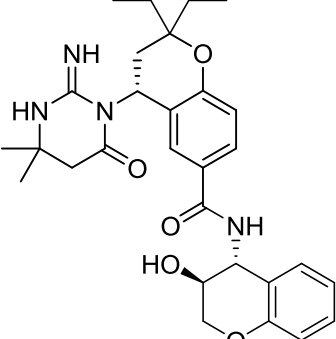
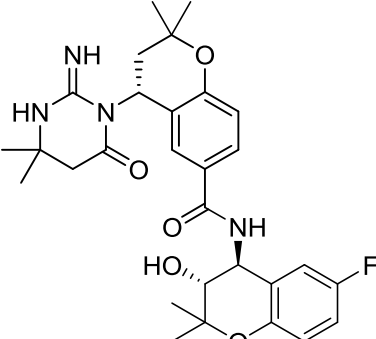
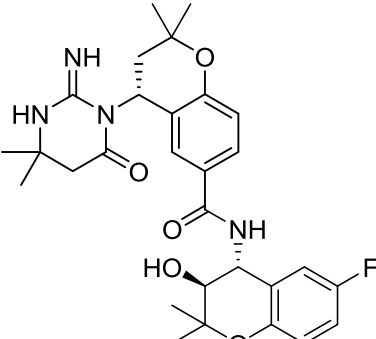
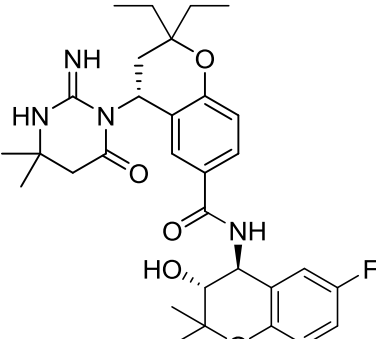
42A		519,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
42B		519,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
43A		519,2	(4R)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
43B		519,2	(4R)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

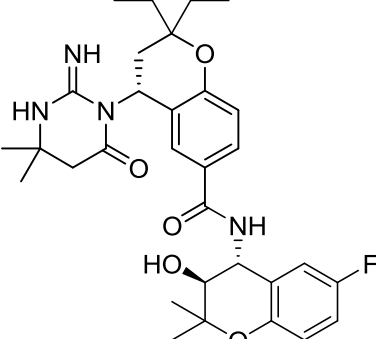
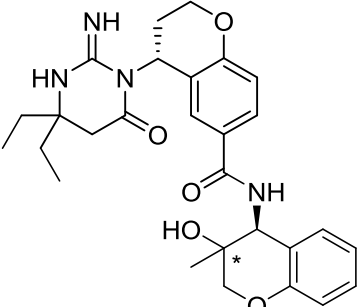
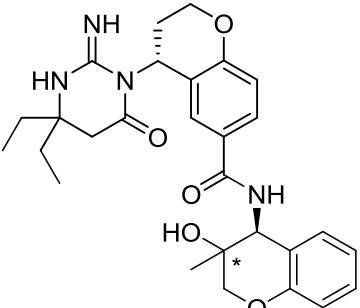
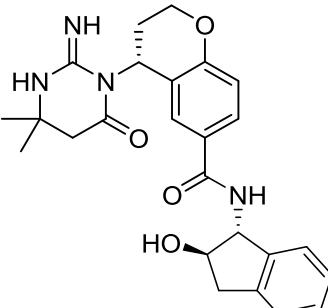
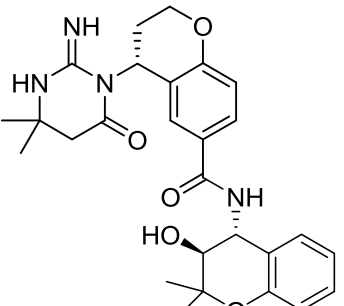
44A		491,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)croman-6-carboxamida
44B		491,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)croman-6-carboxamida
45A		521,2	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-4-((S)-2-imino-4-isopropil-4-metil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
46A		567,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

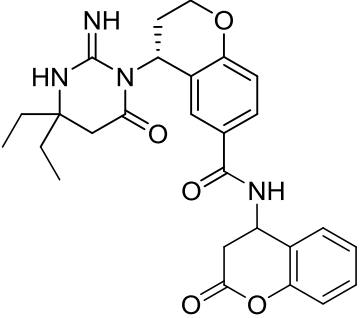
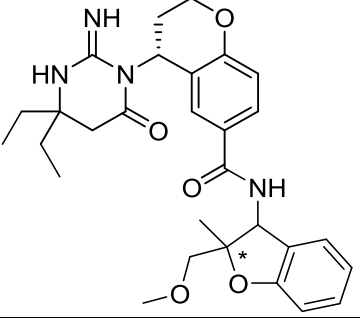
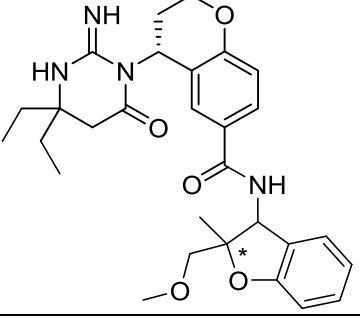
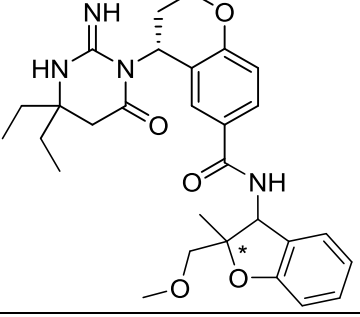
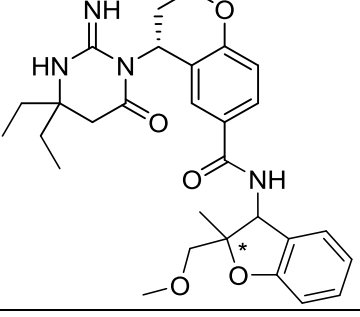
47A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
48A		477,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
49A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
50A		549,3	(R)-2,2-dietil-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

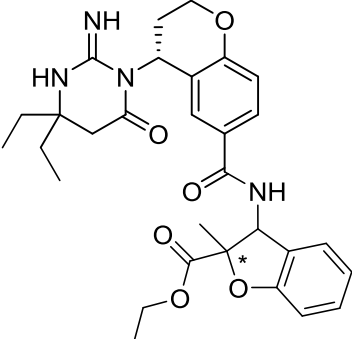
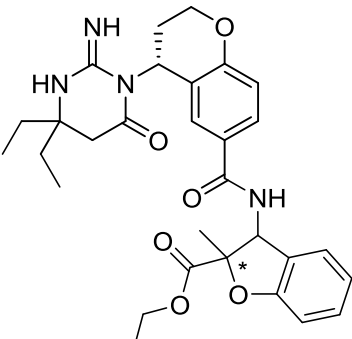
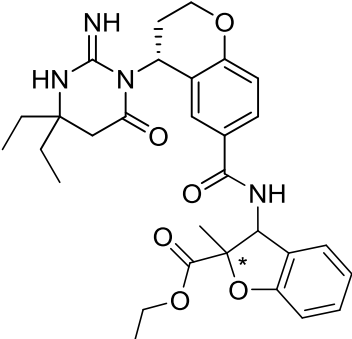
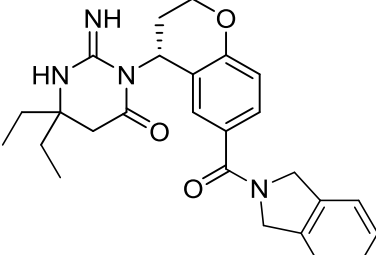
51A		505,3	(R)-2,2-dietil-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
52A		521,3	(R)-2,2-dietil-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
53A		567,4	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
54A		491,3	(4R)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

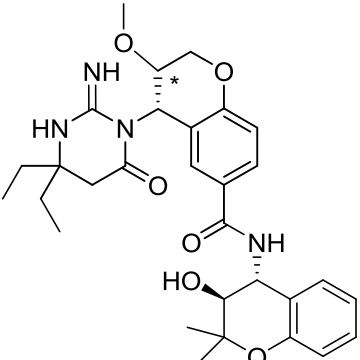
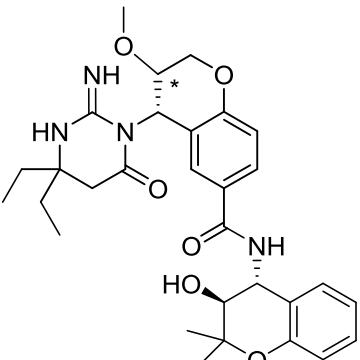
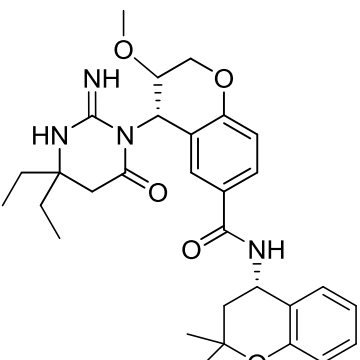
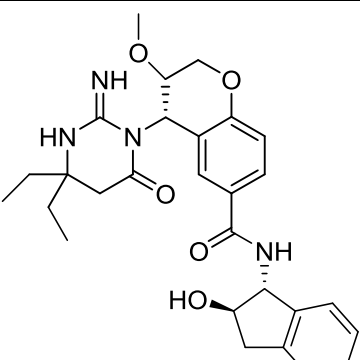
54B		491,6	(4R)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
55A		519,3	(4R)-2,2-dietil-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
55B		519,4	(4R)-2,2-dietil-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
56A		493,2	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida

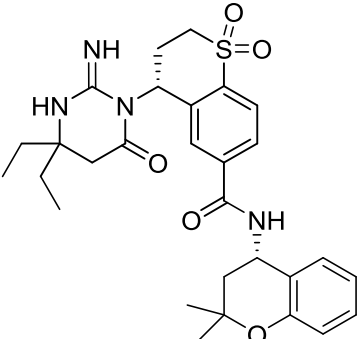
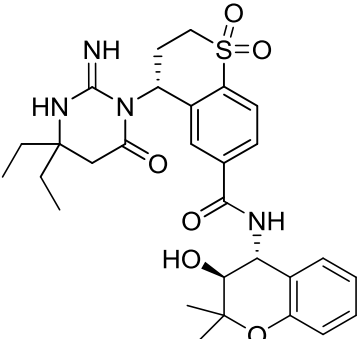
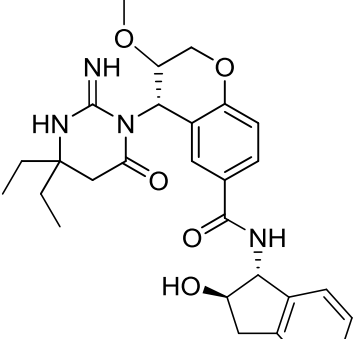
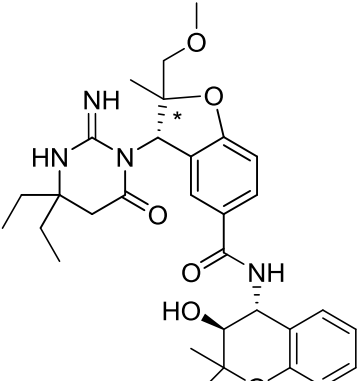
57A		521,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
58A		539,3	(R)-N-((3R,4S)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
58B		539,3	(R)-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2,2-dimetilcroman-6-carboxamida
59A		567,3	(R)-2,2-diethyl-N-((3R,4S)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

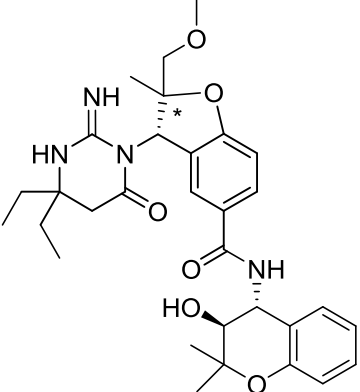
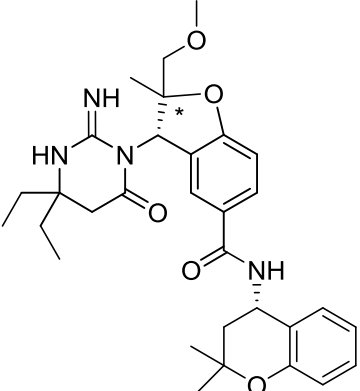
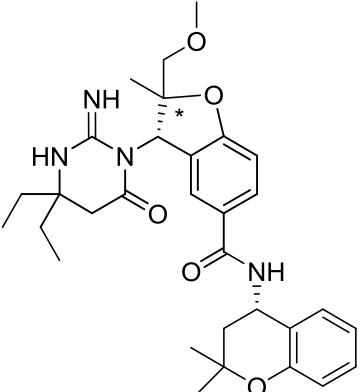
59B		567,3	(R)-2,2-dietil-N-((3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
60A		507,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((4S)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
60B		507,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((4S)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)croman-6-carboxamida
61A		449,3	(R)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida
62A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamida

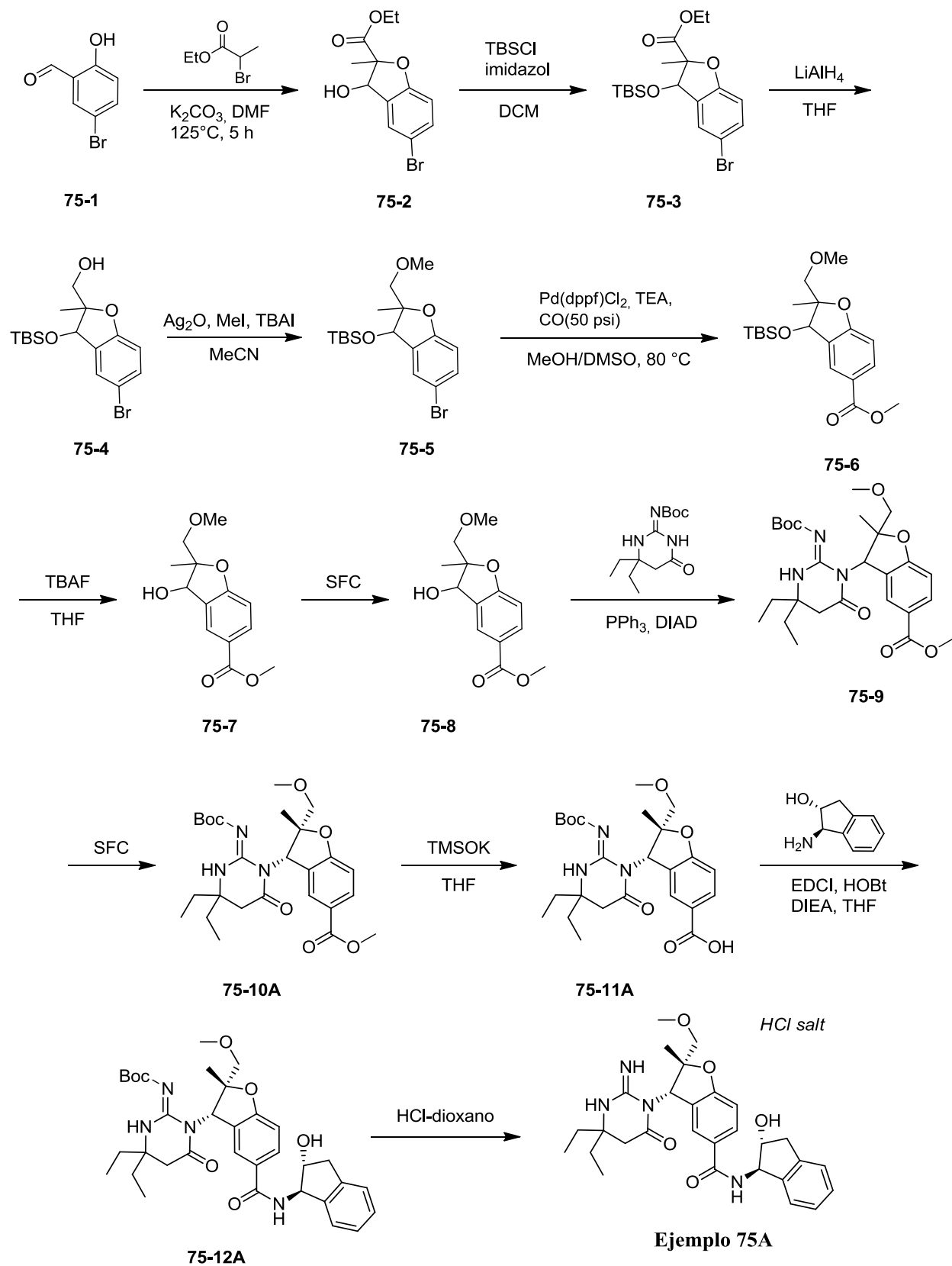
63A		491,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-oxocroman-4-il)croman-6-carboxamida
64A		521,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)croman-6-carboxamida
64B		521,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)croman-6-carboxamida
64C		521,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)croman-6-carboxamida
64D		521,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)croman-6-carboxamida

65A		549,3	etil 3-((R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamido)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato
65B		549,3	etil 3-((R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamido)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato
65C		549,3	etil 3-((R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxamido)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato
66A		447,3	(R)-6,6-dietil-2-imino-3-(6-(isoindolin-2-carbonil)croman-4-il)tetrahidropirimidin-4(1H)-ona

67A		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-metoxicroman-6-carboxamida
67B		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-metoxicroman-6-carboxamida
68A		535,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-metoxicroman-6-carboxamida
69A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metoxicroman-6-carboxamida

70A		553,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)tiocroman-6-carboxamida 1,1-dióxido
71A		569,3	(R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)tiocroman-6-carboxamida 1,1-dióxido
72A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metoxicroman-6-carboxamida
73A		565,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida

73B		565,2	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
74A		549,2	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
74B		549,2	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((S)-2,2-dimetilcroman-4-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida

EJEMPLO 75A

Etapa A: etil 5-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-2**

Se agregaron etil 2-bromopropanoato (270 g, 1492 mmol) y K_2CO_3 (413 g, 2985 mmol) una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído **75-1** (300 g, 1492 mmol) en DMF (3 l). La mezcla se agitó a 125 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (5000 ml) y se extrajo con EtOAc (2000 ml*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo: EtOAc=20:1-5:1) para obtener el producto etil 5-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-2**.

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 2,42-2,44 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Etapa B: etil 5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-3**

Se agregó etil 5-bromo-3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-2** (300 g, 996 mmol) en DCM (3000 ml) a clorotrimetilsilano (70 g, 644 mmol) y 1H-imidazol (60 g, 881 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h bajo atmósfera N_2 . Se agregó agua (3000 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con DCM (500 ml*2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, luego se purificaron mediante columna flash (éter de petróleo/EtOAc=50:1) para producir el producto etil 5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-3**.

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,26-7,35 (m, 2H), 6,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,18 (s, 6H)

Etapa C: (5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol **75-4**

Se agregó $LiAlH_4$ (64,0 g, 1685 mmol) a una solución de etil 5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato **75-3** (350 g, 843 mmol) en THF (3000 ml), en porciones a 0 °C durante 30 min. Luego la mezcla se agitó a 27 °C durante otros 30 min. La mezcla se inactivó con agua (100 ml), se diluyó con EtOAc (5000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el producto (5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol **75-4**. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,27-7,32 (m, 2H), 6,60-6,70 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,55-3,66 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

Etapa D: ((5-bromo-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano **75-5**

Se agregó yodometano (968,150 g, 6821 mmol) y TBAI (20 g, 54,1 mmol) a una solución de (5-bromo-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol **75-4** (270 g, 723 mmol) y monoóxido monoplata(I) monoplata(III) (335 g, 1446 mmol) en MeCN (2,0 l ml) a 27 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h bajo atmósfera N₂. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna flash (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc =100:1) para obtener el producto ((5-bromo-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano **75-5**.

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,20-7,29 (m, 2H), 6,63 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14-3,46 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07-0,19 (m, 6H).

Etapla E: metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-6**.

Se agregaron Pd(dppf)Cl₂ (18,9 g, 25,8 mmol) y trietilamina (131 g, 1291 mmol) a una solución de ((5-bromo-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)oxi)(ter-butil)dimetilsilano **75-5** (100 g, 258 mmol) en MeOH (1000 ml) y DMSO (500 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera CO de 50 psi. La mezcla se filtró y se concentró. Se agregó agua (500 ml) al residuo, y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío, luego se purificaron mediante columna flash (éter de petróleo/EtOAc= 100:0 a 10:1) para obtener el producto metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-6**.

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,91-7,99 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

Etapla F: metil 3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-7**. Se agregó TBAF (355 ml, 355 mmol) a una solución de metil 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-6** (65 g, 177 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a 27 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo: EtOAc=10:1 a 3:1) para obtener el producto metil 3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-7**.

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30-3,47 (m, 5H), 2,61 (br, 1H), 1,49 (s, 3H).

Etapa G: metil (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-8 (P1)** y metil (2R,3S)-3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-8 (P2)**

El metil 3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-7** (40 g, 159 mmol) se purificó mediante SFC (SFC-7 Método de Columna DAICEL CHIRALPAK AD (250mm x 50mm, 10um). Condición 0,1 % NH₃H₂O IPA Comienzo B 25 % Final B 25 %. Tiempo de gradiente (min) 100 % B Tiempo de Retención(min) Velocidad de flujo (ml/min) 200) para producir metil (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-8 (P1)** (Rt=3,450) y metil (2R,3S)-3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-8 (P2)** (Rt=3,951).

75-8 (P1): MS (ESI) *m/z* 253,1 (M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (dd, *J*=2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,27-3,46 (m, 5H), 2,47 (br, *J*=7,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H).

75-8 (P2): MS (ESI) *m/z* 253,1 (M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,01 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 4H), 2,74 (br, 1H), 1,46 (s, 3H).

Etapa H: metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-9**

Se agregó DIAD (10,58 ml, 54,4 mmol) por goteo a una solución de ter-butil (4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato (11 g, 40,8 mmol), metil (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-8** (10 g, 39,6 mmol) y trifenilfosfina (14 g, 53,4 mmol) en THF (150 ml), a 25 °C bajo atmósfera N₂. Luego la mezcla se agitó a 27 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se agregó EtOAc (100 ml) para disolver y se agregó éter de petróleo lentamente para que aparezca un sólido blanco. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo: EtOAc: DCM=100:10:1-100:10:10) para obtener el producto metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-9**.

MS (ESI) *m/z*: 504,2 (M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78-10,08 (m, 1H), 7,87-7,99 (m, 1H), 7,68-7,79 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 1H), 3,83-3,84 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 11H), 0,89-0,98 (m, 6H).

Etapa I: (2R,3S)-metilo 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-10A** y metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-10B**

5 El metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-9** (25,5 g, 50,6 mmol) se purificó mediante SFC (Instrumento SFC-17 Método de Columna DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm,5um), Condición 0,1 % de NH₃H₂O IPA Comienzo B 30 % Final B 30 % Tiempo de gradiente (min) 100 % B Tiempo de Retención (min) Velocidad de flujo (ml/min) 60 Inyecciones
10 100) para producir (2R,3S)-metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-10A (P1)** (9,0 g, 17,87 mmol, 35,3 % de rendimiento) (Rt=1,869) como un aceite incoloro y metil 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-10B (P2)**.

15 **75-10A (P1): MS (ESI) *m/z* 504,3 (M+H⁺)**

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,00 (s, 1H), 7,93 (dd, *J*=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,84 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,58-1,64 (m, 4H), 1,50-1,54 (m, 12H), 0,91-0,94 (m, 6H).

75-10B (P2): MS (ESI) *m/z* 504,3 (M+H⁺)

20 ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,91 (s, 1H), 7,91 (dd, *J*=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,60-1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 0,90-0,97 (m, 6H).

25 Etapa J: ácido (2R,3S)-3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico **75-11A**

Se agregó potasio de trimetilsilanolato (5,60 g, 43,7 mmol) a una solución de (2R,3S)-metilo 3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato **75-10A** (5,5 g, 10,92 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 1 h bajo atmósfera N₂. La solución de ácido
30 (2R,3S)-3-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico **75-11A** se utilizó en la siguiente etapa directamente sin manipulación o purificación adicional.

MS (ESI) *m/z*: 490,1 (M+H⁺)

Etapa K: ter-butil (4,4-dietil-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **75-12A**

Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,06 g, 54,6 mmol) a una solución de
 5 ácido (2R,3S)-3-(2-(((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico **75-11A** (5,35 g, 10,93 mmol),
 clorhidrato de N1-((etilimin)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (4,19 g, 21,86 mmol),
 (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (1,956 g, 13,11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol
 (2,95 g, 21,86 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 3 h bajo atmósfera N₂.
 10 La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas
 se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.
 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo: EtOAc:
 DCM=100:10:10-20:10:10) para producir ter-butil (4,4-dietil-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-
 dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-6-
 15 oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **75-12A**.

MS (ESI) *m/z*: 621,5 (**M+H⁺**)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,26-
 7,32 (m, 3H), 6,85 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 5,28-5,29 (m, 1H), 4,82
 (s, 1H), 4,47 (q, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,55 (d, *J*=1,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 1H), 2,98 (dd,
 20 *J*=8,0, 15,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,49-1,56 (m, 12H), 0,94 (q, *J*=7,5
 Hz, 6H).

Etapa L: (2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-
 2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida **Ejemplo**
 25 **75A**

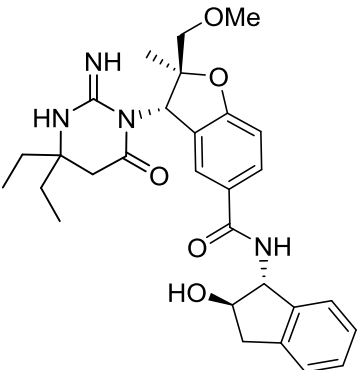
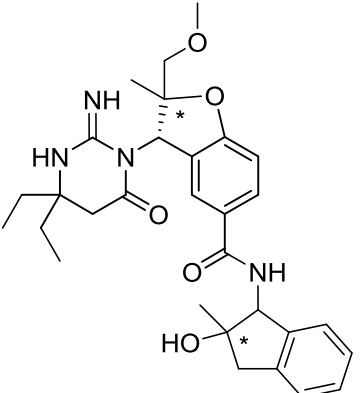
Una solución de ter-butil (4,4-dietil-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-
 1H-inden-1-il)carbamoil)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-6-
 oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **75-12A** (5,5 g, 8,86 mmol) en 4N HCl-dioxano (100
 ml) se agitó a 27 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC (Instrumento
 30 ACSSH-prepL-K3 Método de Columna YMC-Triart Preparativo C18 250*50mm*10um Condición
 agua (0,05% hidróxido de amoníaco v/v)-ACN Comienzo B 35 Final B 55 Tiempo de gradiente
 (min) 15 100 % B Tiempo de Retención(min) 5 Velocidad de flujo (ml/min) 110) luego se liofilizó
 para producir el producto deseado de base libre. El producto de base libre se disolvió en MeCN (50
 ml) y HCL concentrado (2ml) en agua (150 ml) y se liofilizó para obtener el producto (2R,3S)-3-

(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida **Ejemplo 75A**.

MS (ESI) m/z : 521,2 ($M+H^+$)

^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,81-8,05 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 0,38H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 0,6H), 6,38 (s, 0,4H), 5,40-5,47 (m, 1,6H), 4,47-4,53 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1,4H), 3,53 (d, $J=9,5$ Hz, 0,6H), 3,40-3,46 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,84-3,09 (m, 2H), 2,56-2,81 (m, 1H), 1,64-1,94 (m, 4H), 1,55 (d, $J=14,5$ Hz, 3H), 0,93-1,04 (m, 6H).

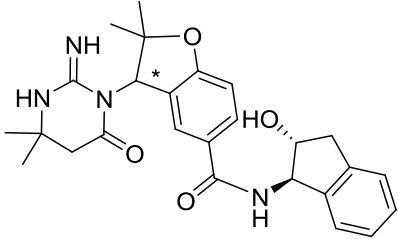
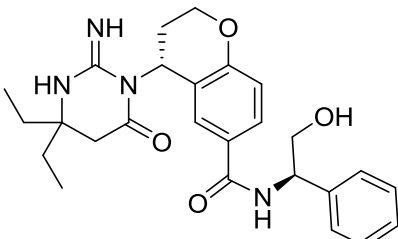
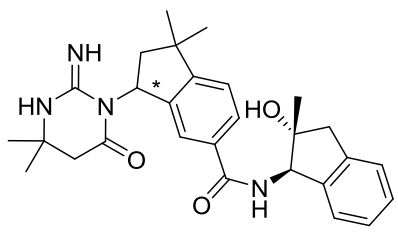
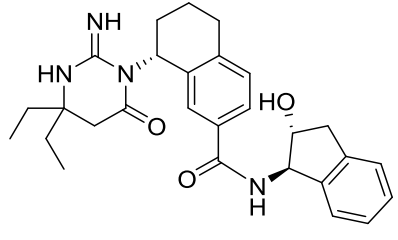
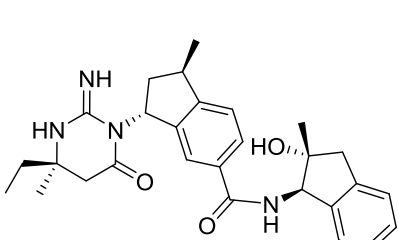
TABLA 2

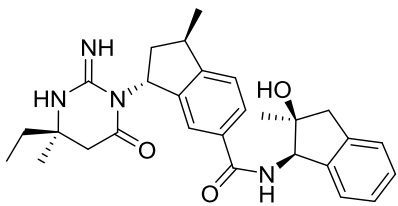
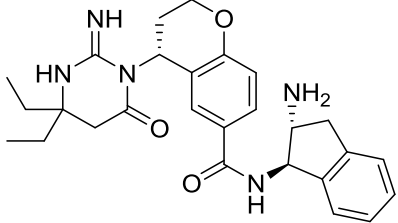
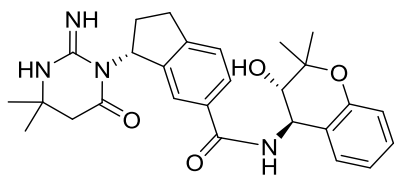
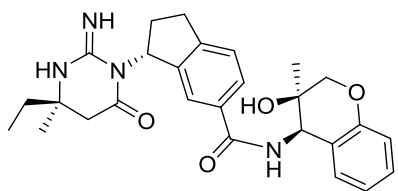
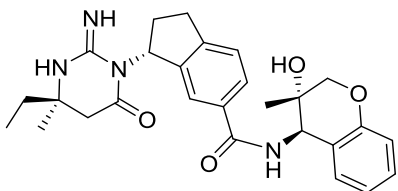
Ejemplo	Estructura	LC/MS (M+1)⁺	Nombre
75B		521,2	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
76A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida

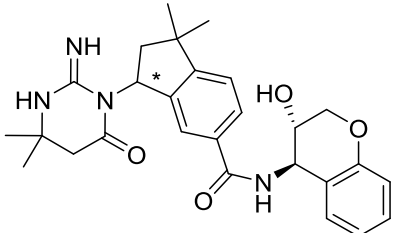
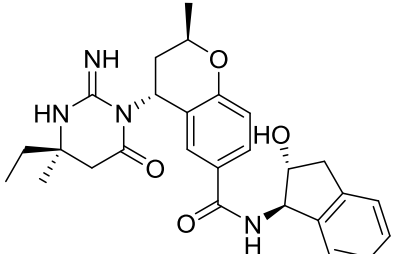
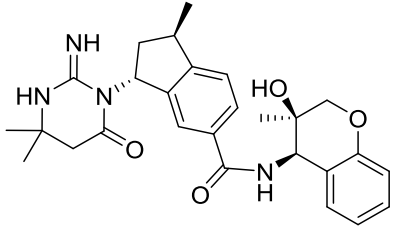
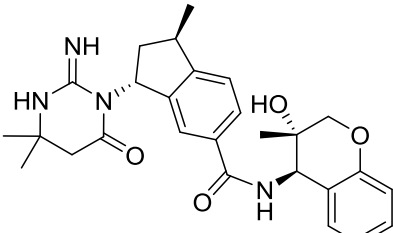
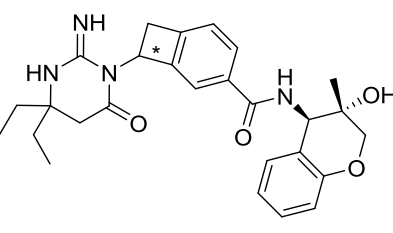
76B		535,4	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
77A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
77B		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
78		433,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
79		447,3	(3R)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida

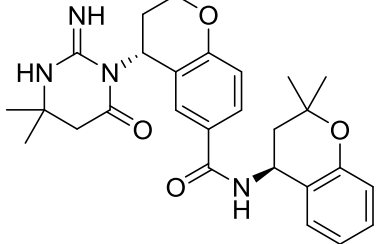
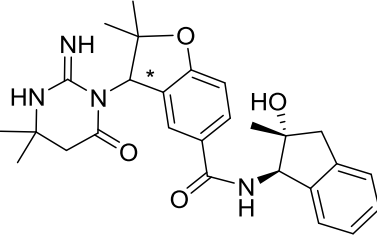
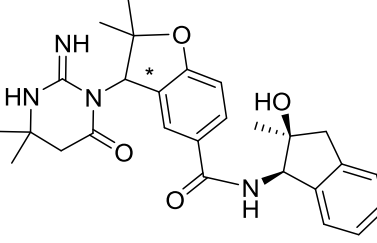
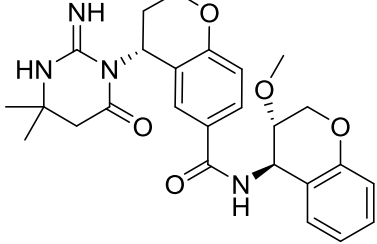
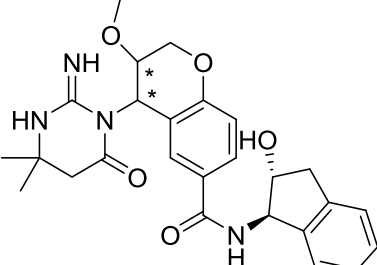
			hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
80		447,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
81		447,3	(3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]indan-5-carboxamida
82		447,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida
83		447,1	(8R)-8-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-3-carboxamida
84		461,1	(3R)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida

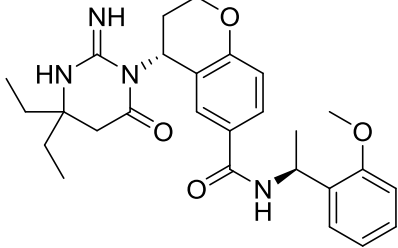
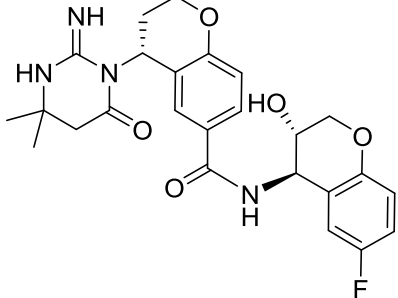
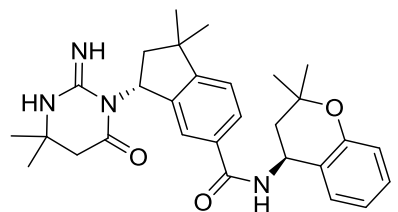
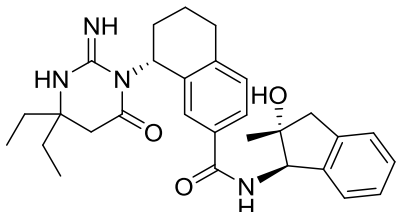
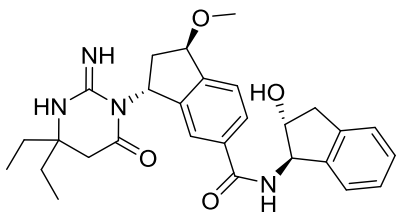
85		461,3	(3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]indan-5-carboxamida
86		461,3	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida
87		461,3	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-indan-5-carboxamida
88		461,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
89		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida
90		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida

91		463,1	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
92		465,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]croman-6-carboxamida
93		475,3	N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida
94		475,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]tetralin-6-carboxamida
95		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1-metil-indan-5-carboxamida

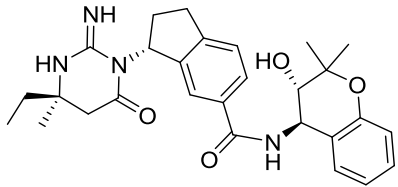
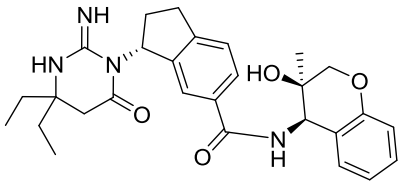
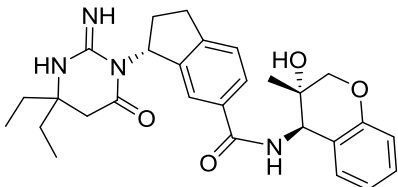
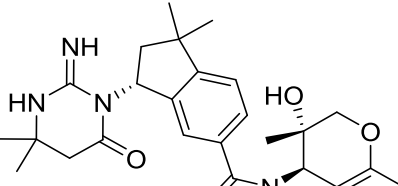
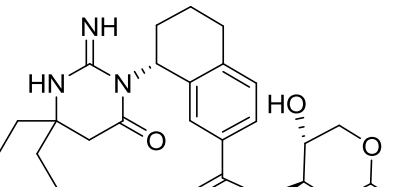
96		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
97		476,2	(4R)-N-[(1R,2R)-2-aminoindan-1-il]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
98		477,1	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
99		477,4	(3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]indan-5-carboxamida
100		477,3	(3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]indan-5-carboxamida

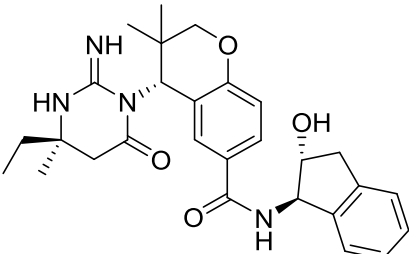
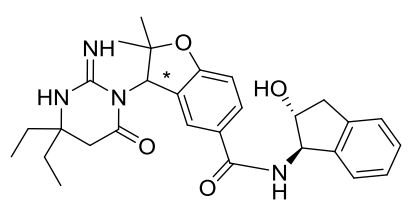
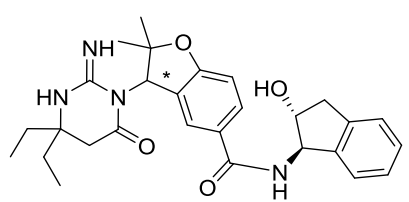
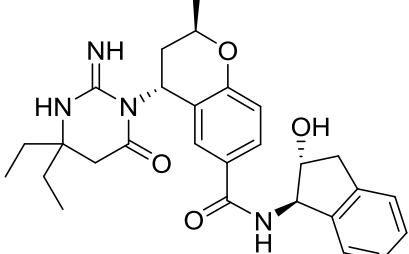
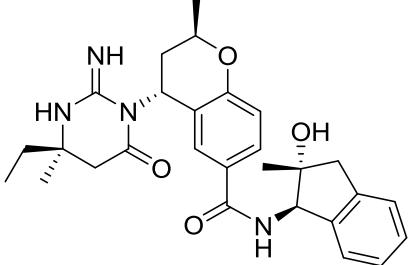
101		477,3	N-[(3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida
102		477,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
103		477,3	(1R,3R)-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida
104		477,2	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida
105		477,1	8-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-carboxamida

106		477,3	(4R)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
107		477,3	N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
108		477,3	N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
109		479,2	(4R)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-metoxicroman-4-il]croman-6-carboxamida
110		479,2	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida

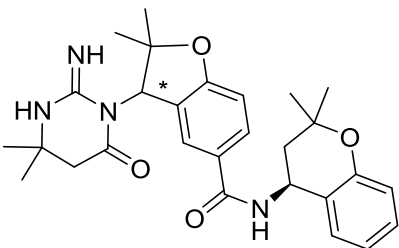
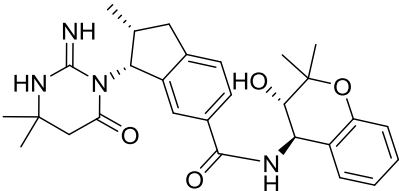
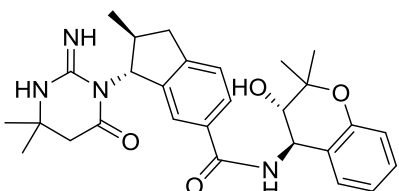
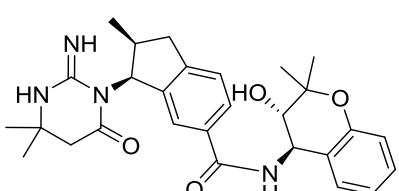
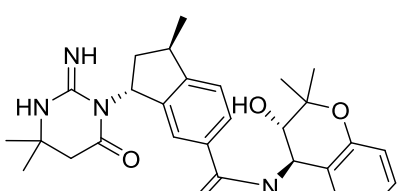
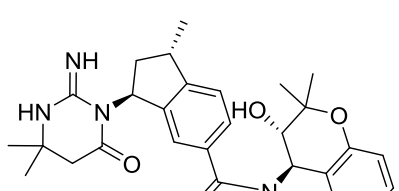
111		479,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1S)-1-(2-metoxifenil)etil]croman-6-carboxamida
112		483,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
113		489,3	(3R)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida
114		489,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]tetralin-6-carboxamida
115		491,3	(1R,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1-metoxi-indan-5-carboxamida

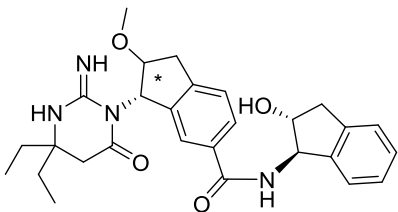
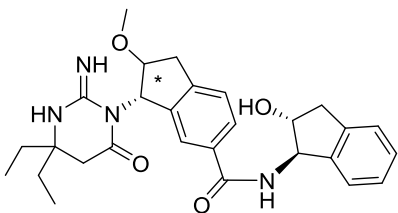
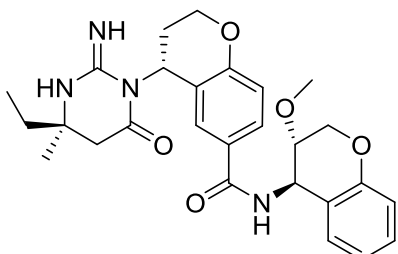
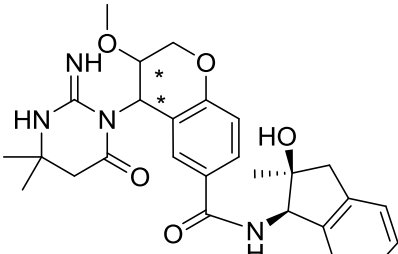
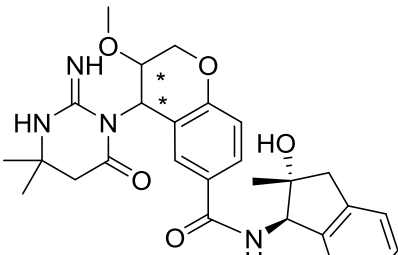
116		491,3	(1R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida
117		491,3	(1S,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida
118		491,3	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metil-croman-6-carboxamida
119		491,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il)croman-6-carboxamida
120		491,3	(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metil-croman-6-carboxamida

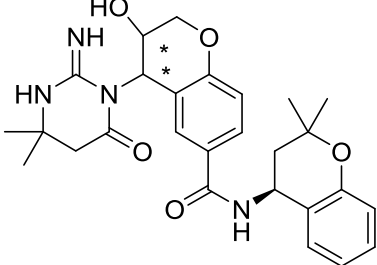
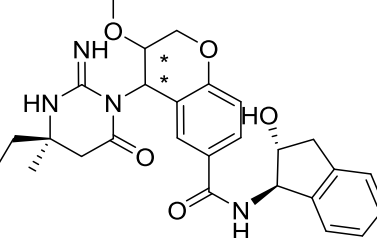
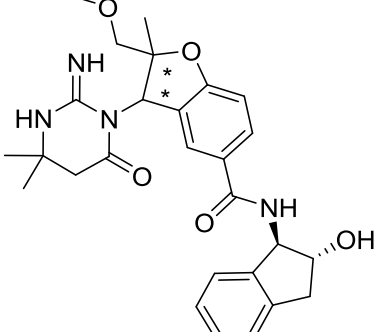
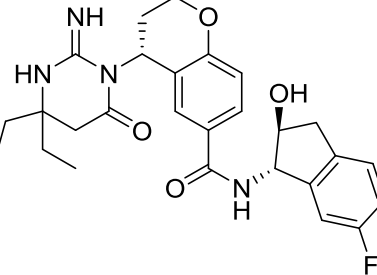
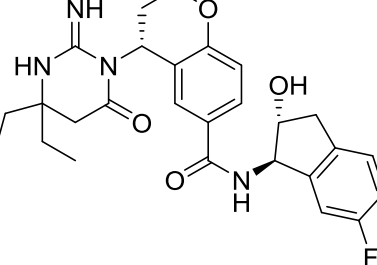
121		491,3	(3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]indan-5-carboxamida
122		491,3	(3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]indan-5-carboxamida
123		491,3	(3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]indan-5-carboxamida
124		491,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida
125		491,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxicroman-4-il]tetralin-6-carboxamida

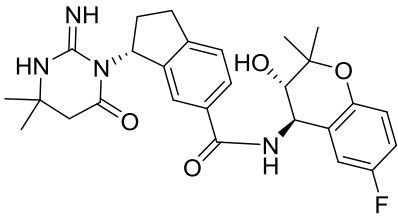
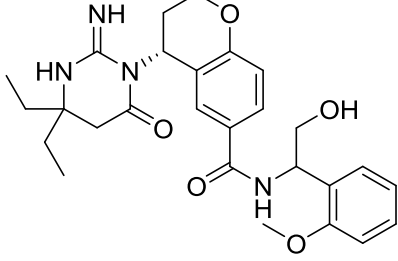
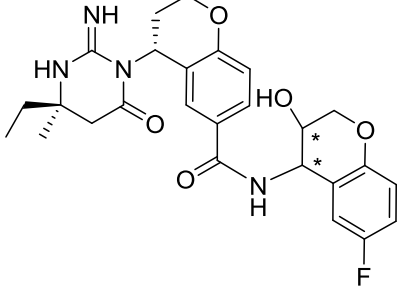
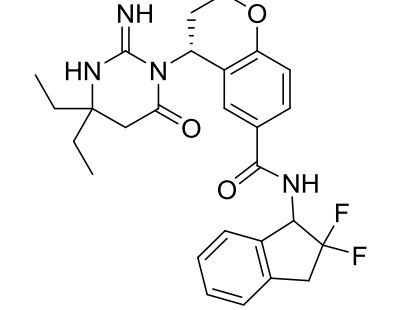
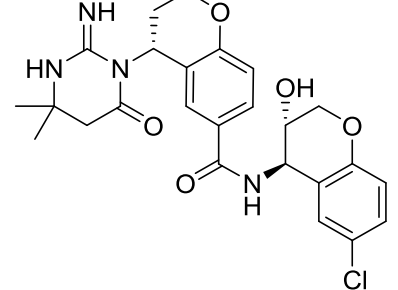
126		491,3	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3,3-dimetil-croman-6-carboxamida
127A		491,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
127B		491,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
128		491,3	(2R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
129		491,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilindan-1-il]-2-metil-croman-6-carboxamida

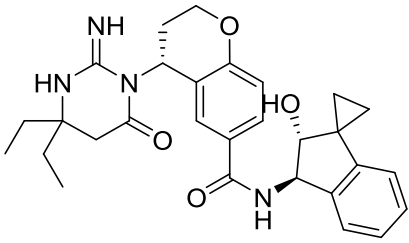
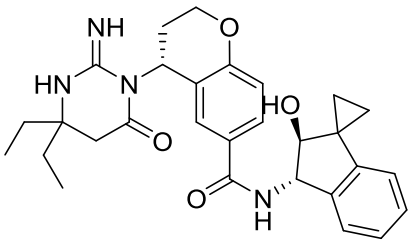
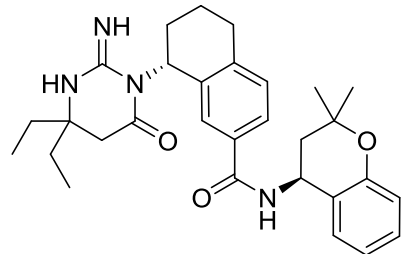
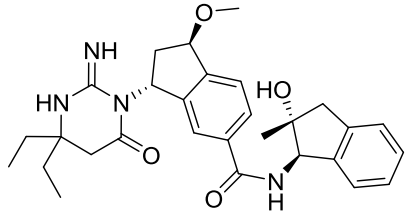
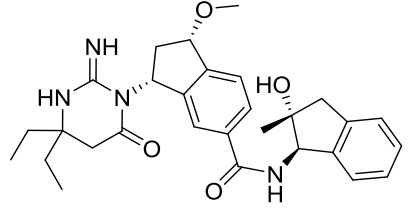
130		491,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
131		491,2	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
132		491,1	(5R)-5-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-7-carboxamida
133A		491,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(2,2-dimetil-3H-benzofuran-3-il)croman-6-carboxamida
133B		491,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(2,2-dimetil-3H-benzofuran-3-il)croman-6-carboxamida

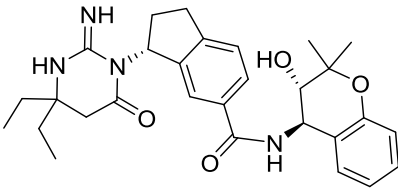
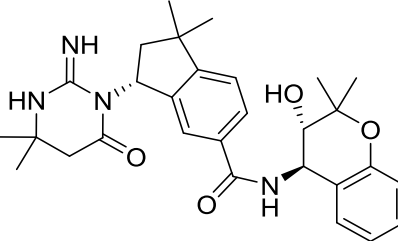
134		491,3	N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida
135		491,3	(2R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-metil-indan-5-carboxamida
136		491,3	(2S,3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-metil-indan-5-carboxamida
137		491,3	(2S,3S)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-metil-indan-5-carboxamida
138		491,3	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida
139		491,3	(1S,3S)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indan-5-carboxamida

140A		491,3	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-metoksi-indan-5-carboxamida
140B		491,3	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-metoksi-indan-5-carboxamida
141		493,2	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-metoxicroman-4-il]croman-6-carboxamida
142		493,2	N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida
143		493,2	N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida

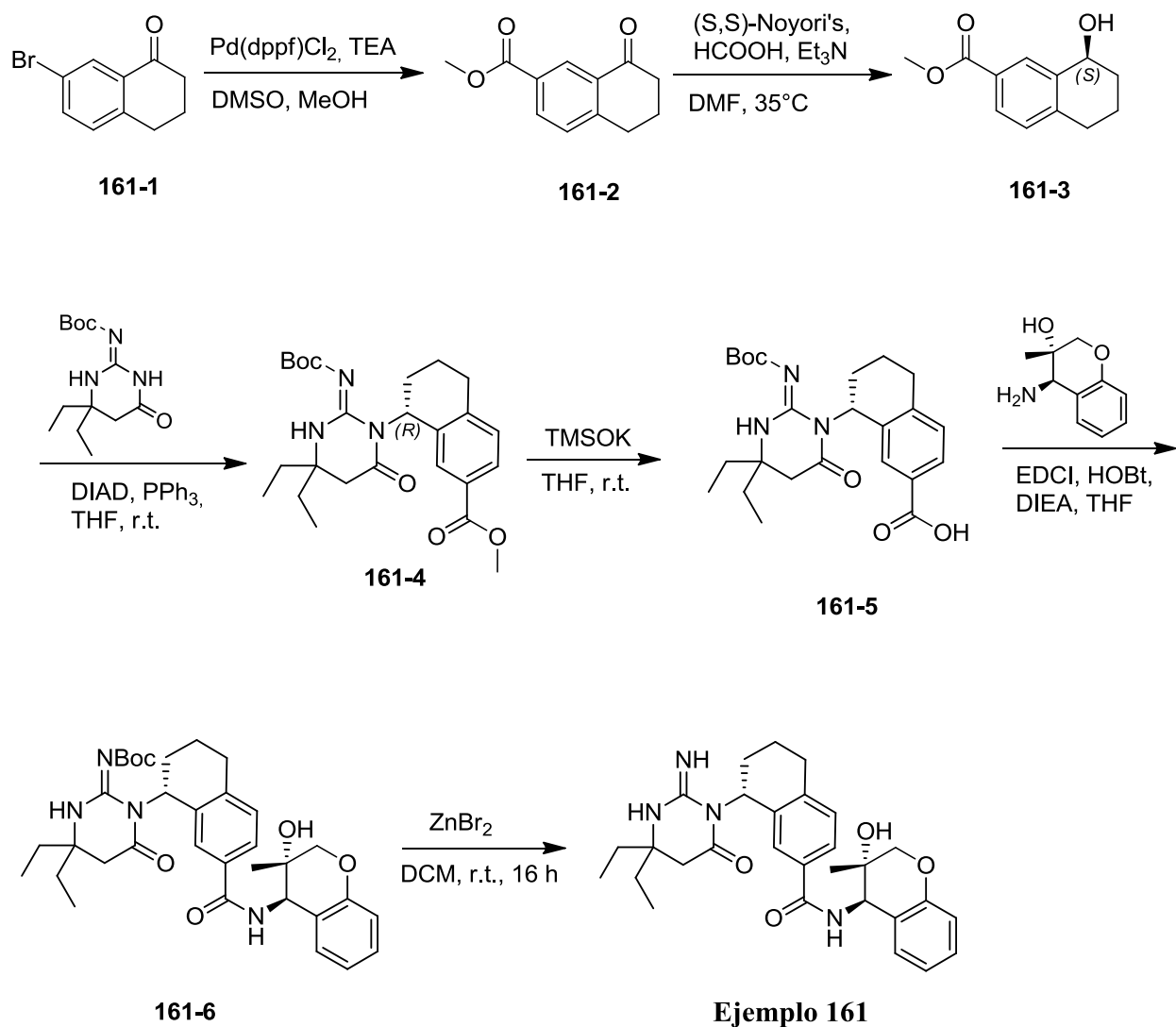
144		493,3	N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-hidroxi-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
145		493,2	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metoksi-croman-6-carboxamida
146		493,1	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
147		495,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1S,2S)-6-fluoro-2-hidroxiindan-1-il]croman-6-carboxamida
148		495,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxiindan-1-il]croman-6-carboxamida

149		495,1	(3R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
150		495,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-hidroxi-1-(2-metoxifenil)etil]croman-6-carboxamida
151		497,2	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(6-fluoro-3-hidroxi-croman-4-il)croman-6-carboxamida
152		497,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(2,2-difluoroindan-1-il)croman-6-carboxamida
153		499,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida

154		503,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1'R,2'R)-2'-hidroxispiro[ciclopropan-1,3'-indan]-1'-il]croman-6-carboxamida
155		503,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1'S,2'S)-2'-hidroxispiro[ciclopropan-1,3'-indan]-1'-il]croman-6-carboxamida
156		503,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]tetralin-6-carboxamida
157		505,3	(1R,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida
158		505,3	(1S,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida

159		505,4	(3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]indan-5-carboxamida
160		505,2	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dimetil-indan-5-carboxamida

EJEMPLO 161

5 Etapa A: metil 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-2**

Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11 g, 15,03 mmol) y trietilamina (108 ml, 777 mmol) a una solución de 7-bromo-1-tetralona **161-1** (35 g, 155 mmol) en MeOH (200 ml) y DMSO (100 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 48 h bajo atmósfera CO de 50 psi. Luego de enfriarse, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para obtener metil 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-2**.

^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H)

Etapla B: metil (S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-3**

5 Una solución de ácido fórmico (27,7 ml, 734 mmol) y TEA (205 ml, 1469 mmol) en DMF (400 ml) se agitó durante 15 min, luego se agregó metil 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-2** (50 g, 245 mmol) y (S,S)-N-(p-toluenesulfonil)-1,2-difeniletandiamina(cloro)(p-cimen)rutenio(II) (6,23 g, 9,79 mmol) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS(330 g), Eluyente de 0~30 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @85 ml/min) para obtener metil (S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-3**.

15 ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82-4,83 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H)

Etapla C: obtener metil (R,E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-4**

20 Se agregó DIAD (36,8 ml, 189 mmol) por goteo a una solución de ter-butil (E)-(4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato (43,1 g, 160 mmol), metil (S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-3** (30 g, 145 mmol) y trifenilfosfano (49,6 g, 189 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C bajo atmósfera N_2 . La mezcla se agitó a 27 °C durante 2 h. El producto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se agregó éter de petróleo (500 ml) lentamente al mismo tiempo que se agitó. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS(330 g), Eluyente de 10 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @85 ml/min para producir metil (R,E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-4**. **MS (ESI) m/z : 458,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)**

30 ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,11 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,90-3,08 (m, 1H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,51 (br s, 9H), 0,92-1,01 (m, 6H).

Etapa D: ácido (E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico **161-5**

Se agregó potasio de trimetilsilanolato (21,31 g, 166 mmol) a una solución de metil (E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato **161-4** (19 g, 41,5 mmol) en THF (450 ml). La reacción se agitó a 25°C durante 0,5 h. La solución de ácido (E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico **161-5** se utilizó en la siguiente etapa directamente sin manipulación o purificación adicional.

MS (ESI) m/z 444,7 ($M+H^+$)

Etapa E: Se agregó ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-(7-(((3S,4R)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **161-6** DIEA (36,4 ml, 209 mmol) a una solución de ácido (E)-8-(2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico **161-5** (18,5 g, 41,7 mmol), EDCI (40,0 g, 209 mmol), HOBT (16,91 g, 125 mmol) y (3S,4R)-4-amino-3-metilcroman-3-ol (8,22 g, 45,9 mmol) en THF (450 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 2,5 h. La mezcla se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (350 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS(120 g), Eluyente de 0~30% de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @85 ml/min) para obtener ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-(7-(((3S,4R)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **161-6**. **MS (ESI) m/z 605,3 ($M+H^+$)**

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,15 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,25-6,28 (m, 1H), 5,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,53 (br s, 2H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 0,88-0,97 (m, 6H).

Etapa F: 8-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamida **Ejemplo 161**

Una solución de ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-(7-(((3S,4R)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **161-6** (25 g, 41,3 mmol) y bromuro de zinc(II) (37,17 g, 165,2 mmol) en DCM (300 ml) a 25 °C bajo

atmósfera N₂ se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío a temperatura ambiente. Se agregó MeCN (300 ml) y la mezcla se agitó y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (Instrumento PREPL-X Método de Columna YMC-Triart Prep C18 250*50mm*10um Condición agua (0,05 % de HCl)-ACN Comienzo B 10 Final B 40

5 Tiempo de gradiente (min) 20 100 % B Tiempo de Retención(min) 3 Velocidad de flujo (ml/min) 120 Inyecciones 6) para obtener 8-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-3-metilcroman-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamida **Ejemplo 161. MS (ESI) m/z 505,2 (M+H⁺)**

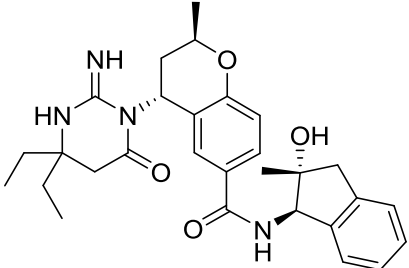
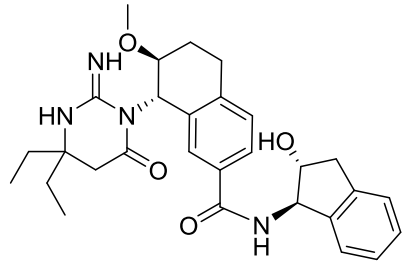
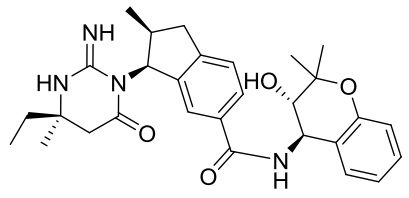
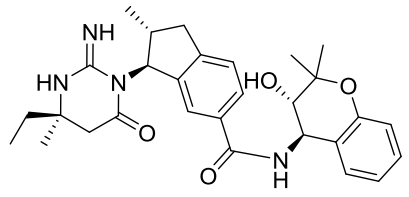
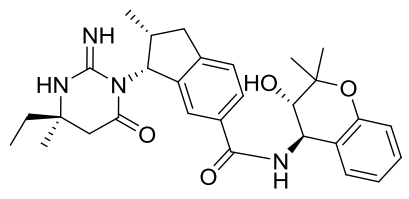
10 ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,19-5,64 (m, 2H), 3,94-4,05 (m, 2H), 2,67-2,97 (m, 4H), 2,08-2,45 (m, 3H), 1,64-1,89 (m, 5H), 1,28 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

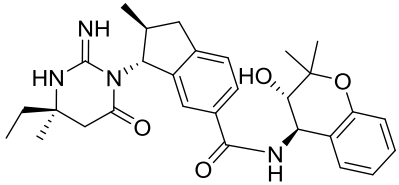
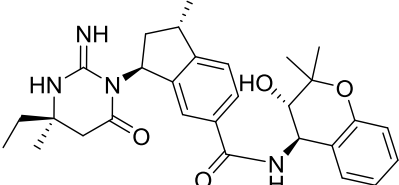
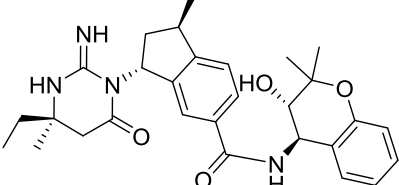
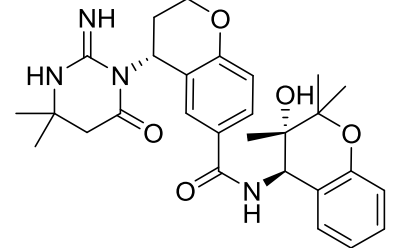
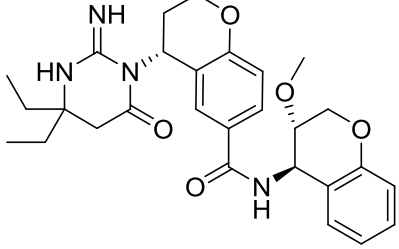
Los compuestos en la Tabla 1-4 se prepararon de manera análoga como se describe en el Esquema 1 y los experimentos descritos en la presente. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa y/o SFC preparativa quiral.

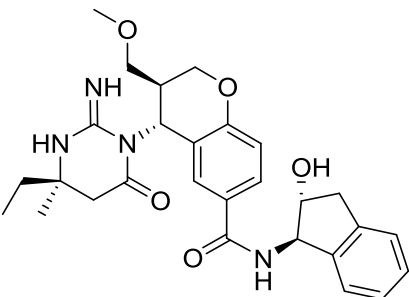
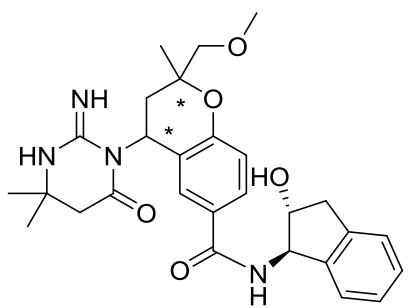
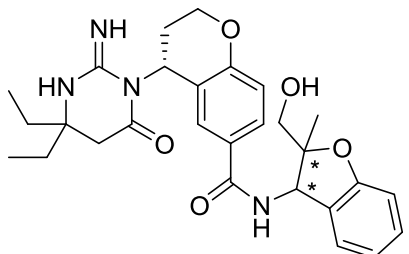
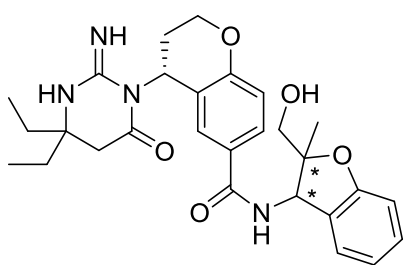
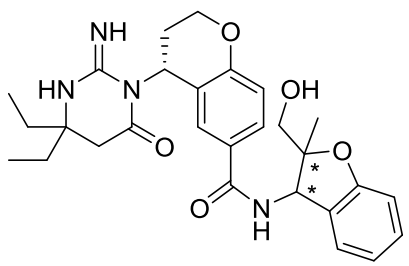
15

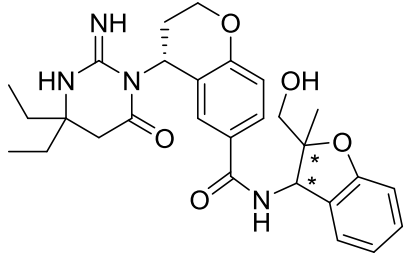
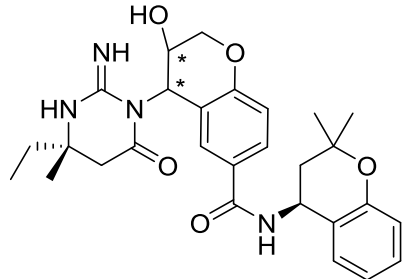
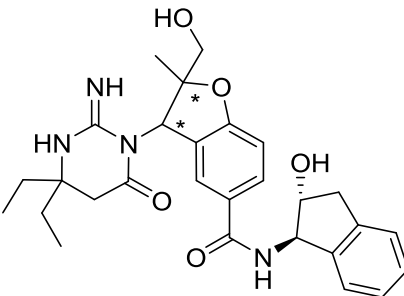
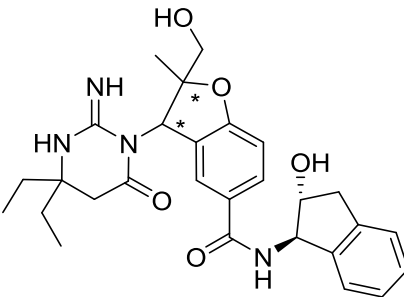
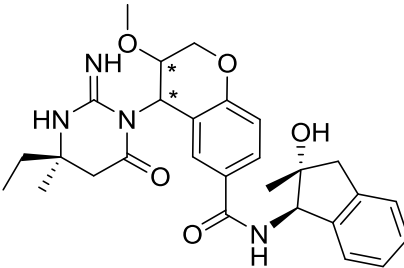
TABLA 3

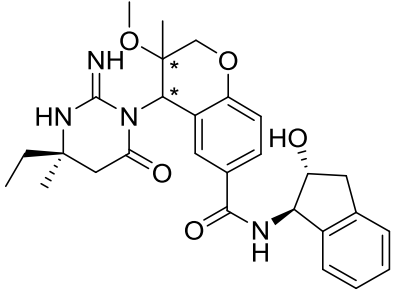
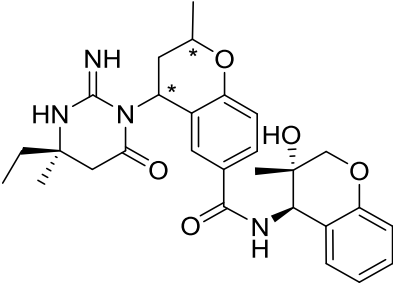
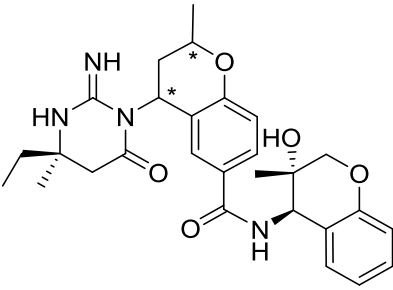
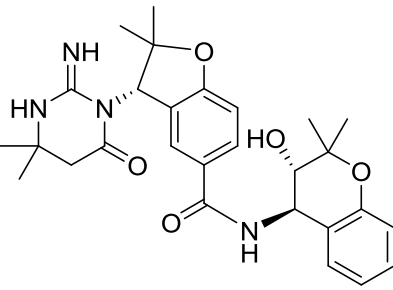
Ejemplo	Estructura	LC/MS (M+1) ⁺	Nombre
162		505,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-indan-5-carboxamida
163		505,3	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida

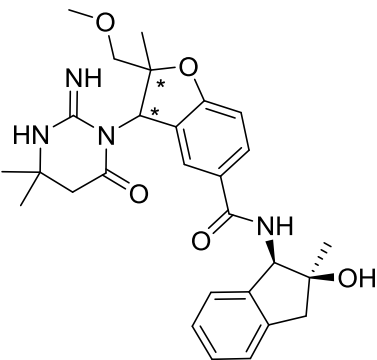
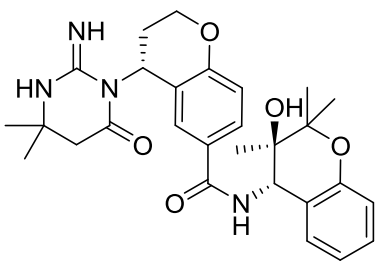
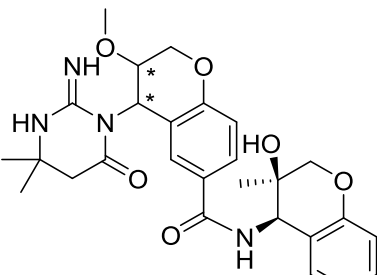
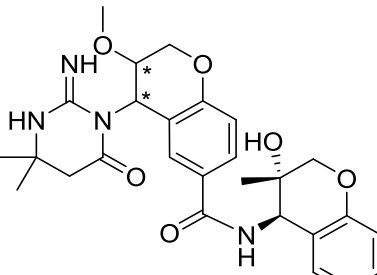
164		505,3	(2R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
165		505,1	(3S,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metoksi-tetralin-6-carboxamida
166		505,3	(2S,3S)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-indan-5-carboxamida
167		505,3	(2R,3S)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-indan-5-carboxamida
168		505,3	(2R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-indan-5-carboxamida

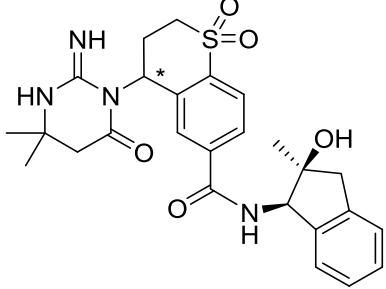
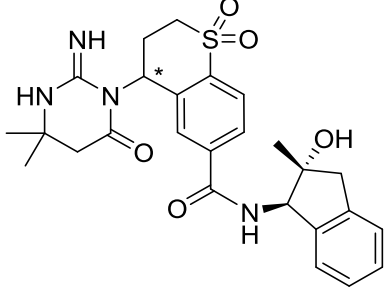
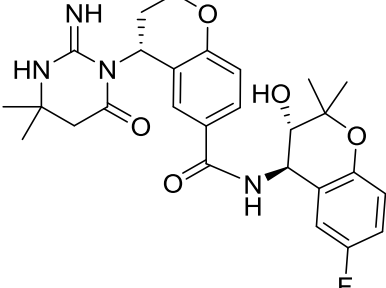
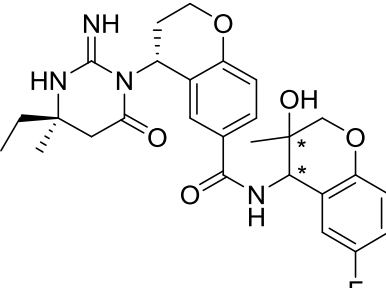
169		505,3	(2S,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-indan-5-carboxamida
170		505,3	(1S,3S)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
171		505,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metil-indan-5-carboxamida
172		507,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2,3-trimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
173		507,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-metoxicroman-4-il]croman-6-carboxamida

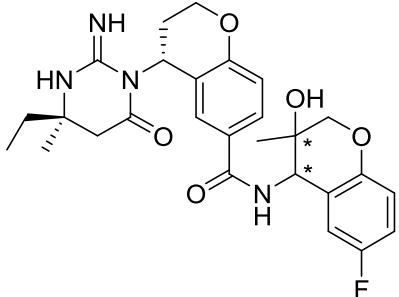
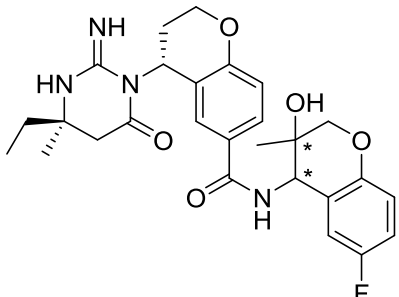
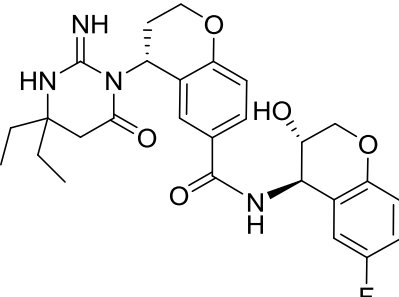
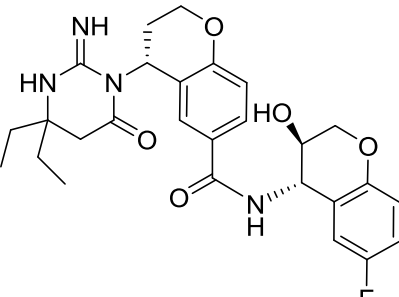
174		507,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
175		507,3	N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-croman-6-carboxamida
176A		507,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-3-il]croman-6-carboxamida
176B		507,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-3-il]croman-6-carboxamida
176C		507,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-3-il]croman-6-carboxamida

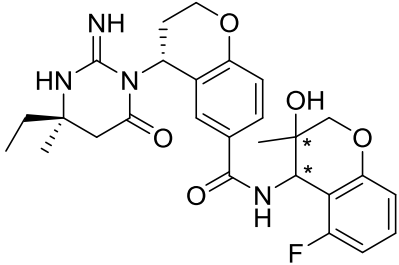
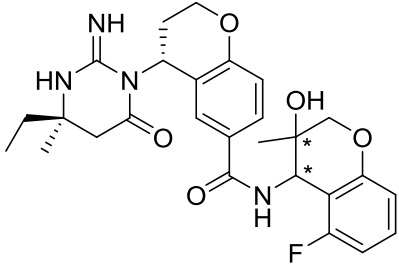
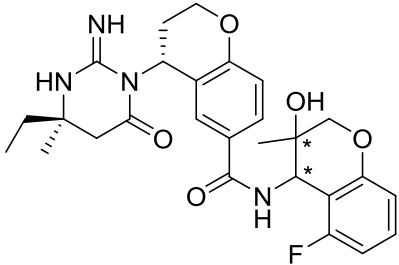
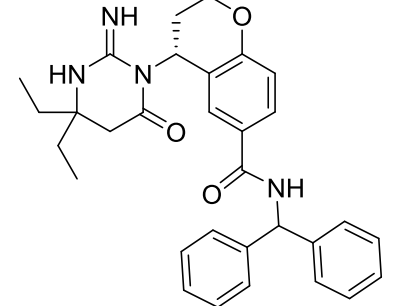
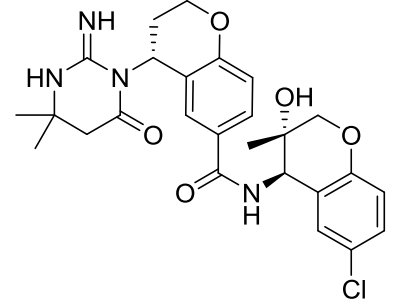
176D		507,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-3-il]croman-6-carboxamida
177		507,3	N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-4-[(4S)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-3-hidroxi-croman-6-carboxamida
178A		507,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
178B		507,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2-(hidroximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
179		507,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-metoxi-croman-6-carboxamida

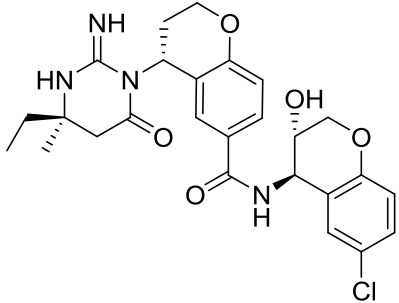
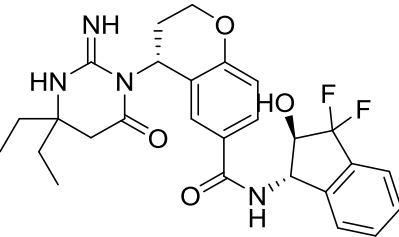
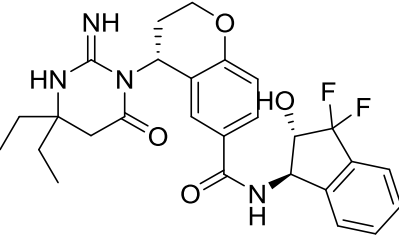
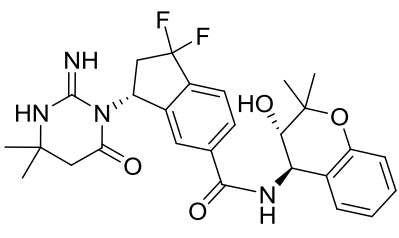
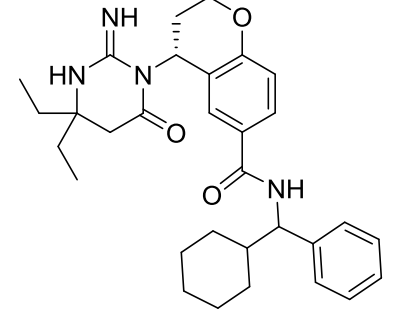
180		507,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metoksi-3-metil-croman-6-carboxamida
181A		507,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
181B		507,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
182		507,3	(3S)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida

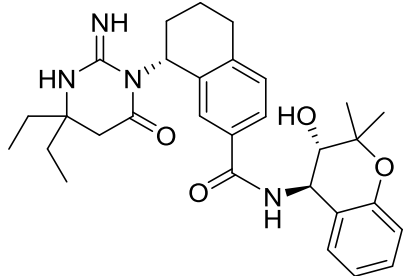
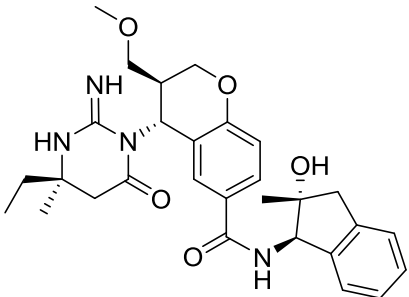
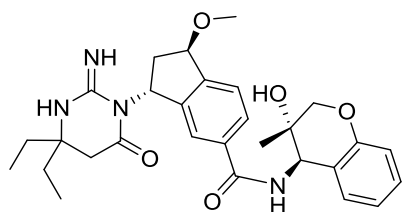
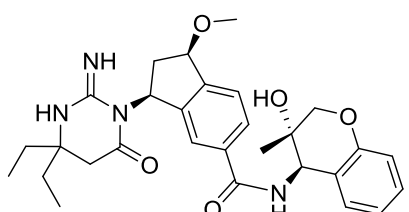
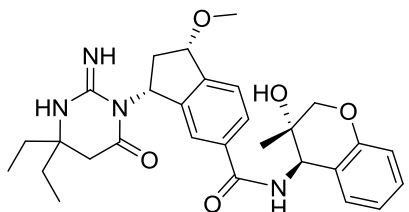
183		507,3	N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
184		507,3	(4R)-N-[(3R,4S)-3-hidroxi-2,2,3-trimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
185		509,2	N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida
186		509,2	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida

187		511,3	N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
188		511,2	N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
189		511,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
190A		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida

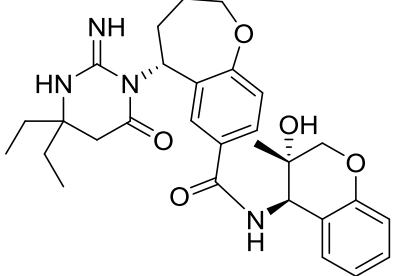
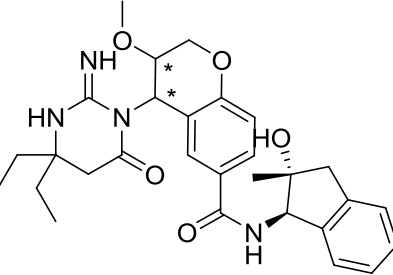
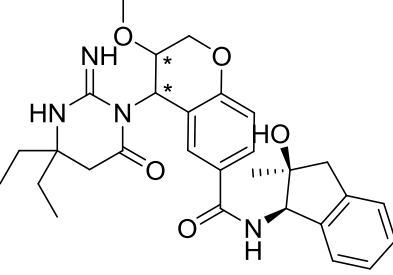
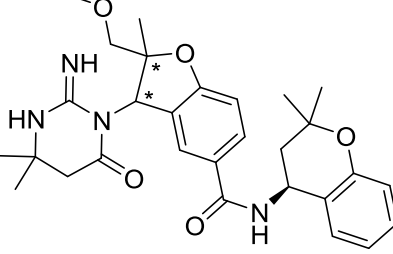
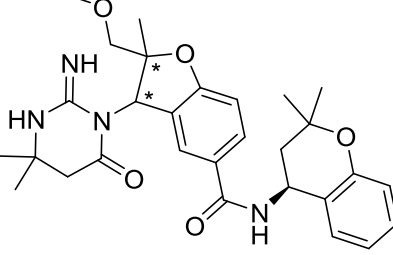
190B		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
190C		511,2	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
191		511,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-croman-4-il]croman-6-carboxamida
192		511,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3R,4S)-6-fluoro-3-hidroxi-croman-4-il]croman-6-carboxamida

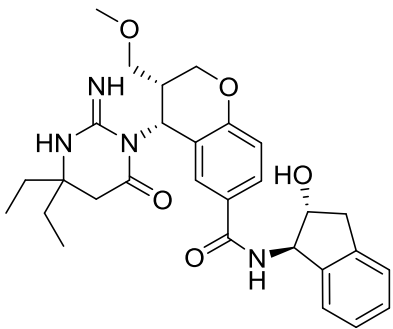
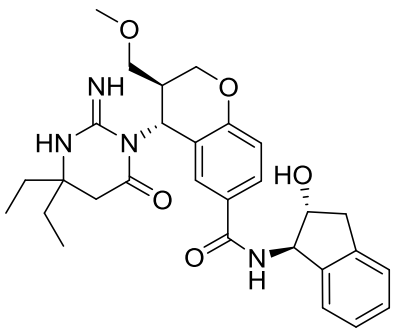
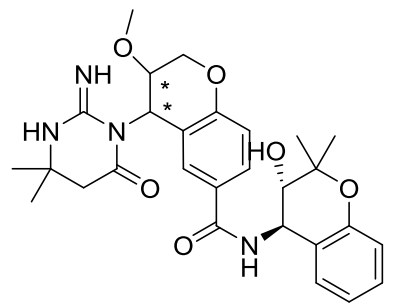
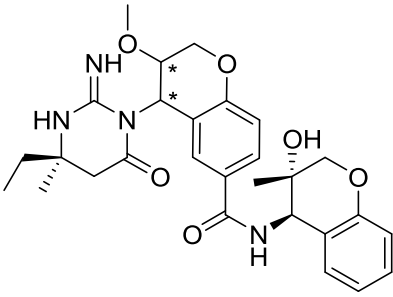
193A		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
193B		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
193C		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-(5-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
194		511,3	(4R)-N-benzhidril-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
195		513,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida

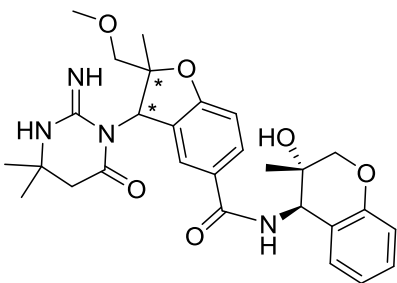
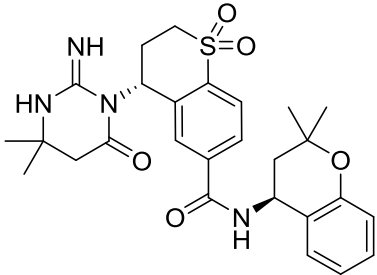
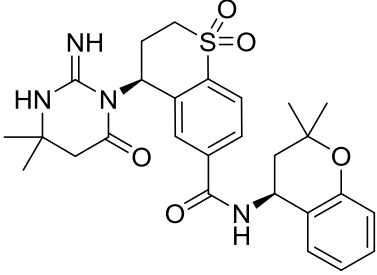
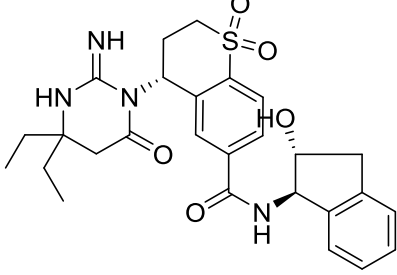
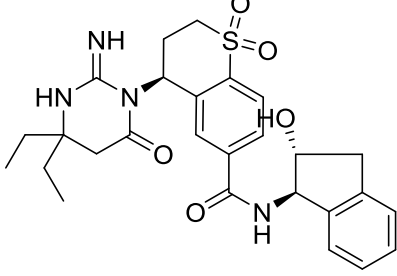
196		513,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida
197		513,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1S,2R)-3,3-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il]croman-6-carboxamida
198		513,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il]croman-6-carboxamida
199		513,3	(3R)-1,1-difluoro-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)indan-5-carboxamida
200		517,3	(4R)-N-[ciclohexil(fenil)metil]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida

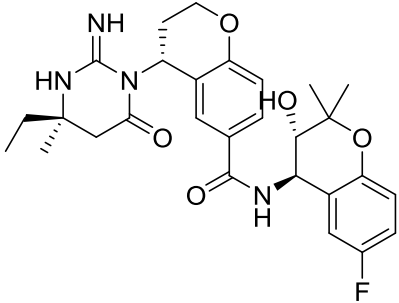
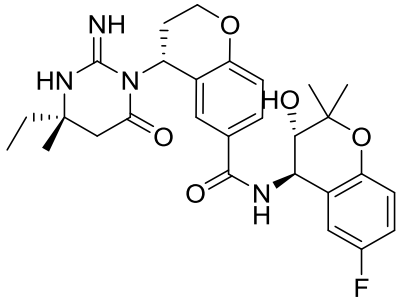
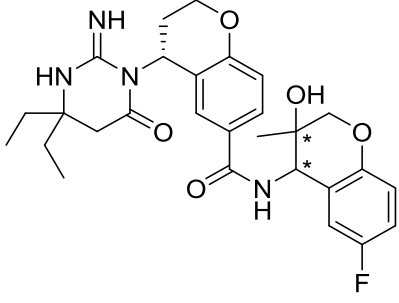
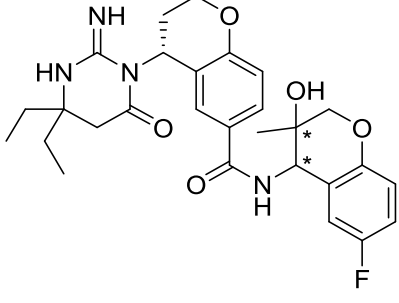
201		519,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]tetralin-6-carboxamida
202		521,2	(3S,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
203		521,3	(1R,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida
204		521,3	(1R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida
205		521,3	(1S,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida

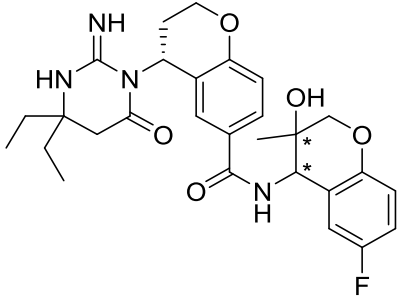
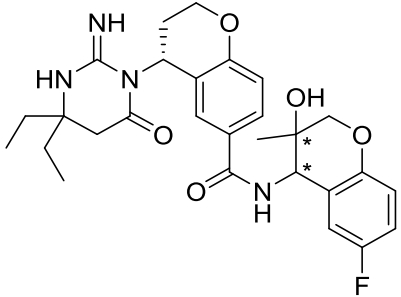
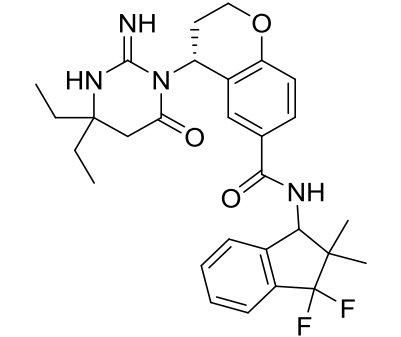
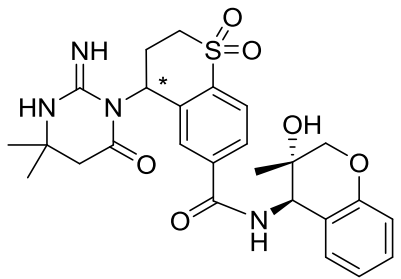
206		521,3	N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-croman-6-carboxamida
207		521,2	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-hidroxi-croman-6-carboxamida
208		521,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-metoksi-3-metil-croman-6-carboxamida
209		521,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
210		521,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-croman-6-carboxamida

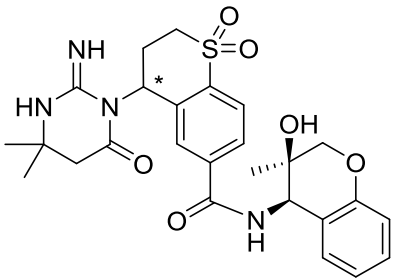
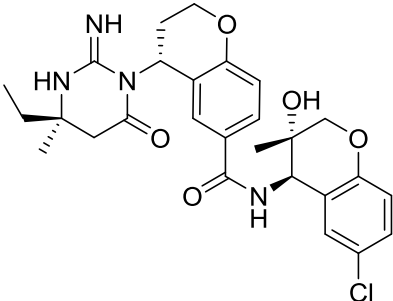
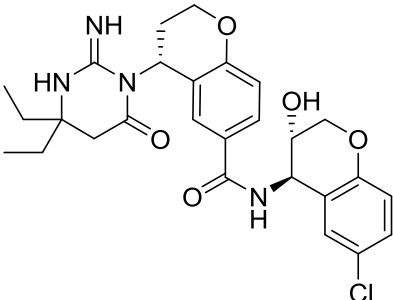
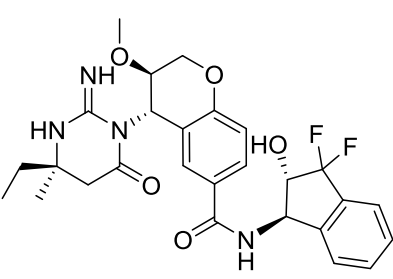
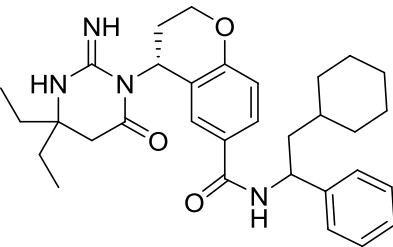
211		521,2	(5R)-5-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-7-carboxamida
212		521,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-metoksi-croman-6-carboxamida
213		521,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-metoksi-croman-6-carboxamida
214A		521,3	N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
214B		521,3	N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida

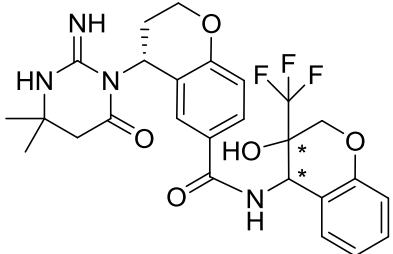
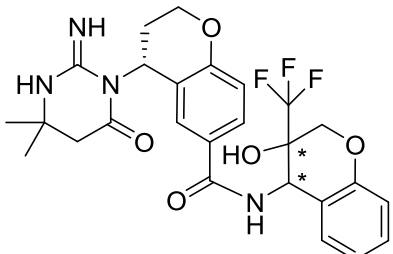
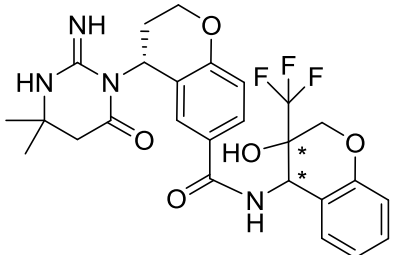
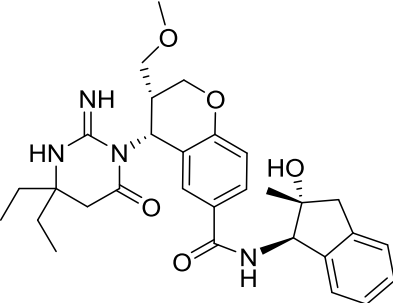
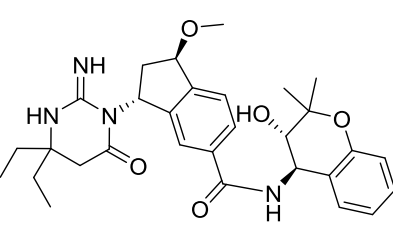
215		521,3	(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
216		521,3	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
217		523,3	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-metoksi-croman-6-carboxamida
218		523,2	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-metoksi-croman-6-carboxamida

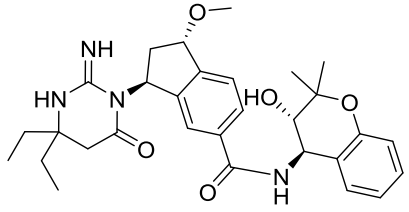
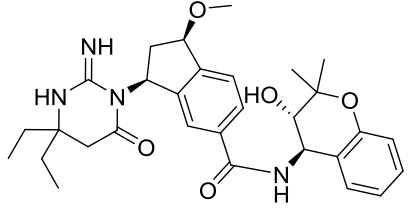
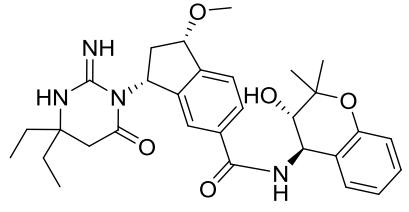
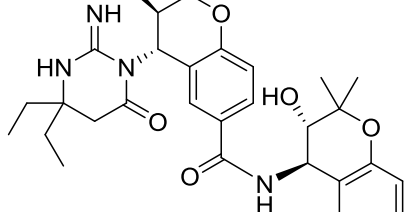
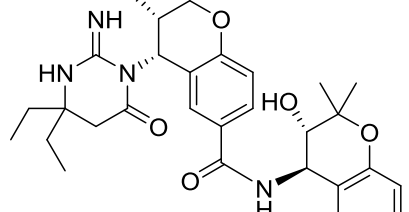
219		523,3	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
220		525,2	(4R)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
221		525,3	(4S)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
222		525,2	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
223		525,3	(4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida

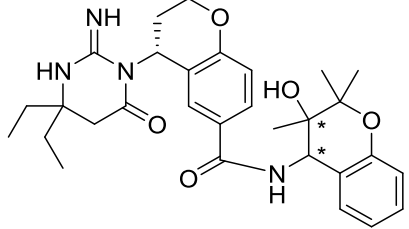
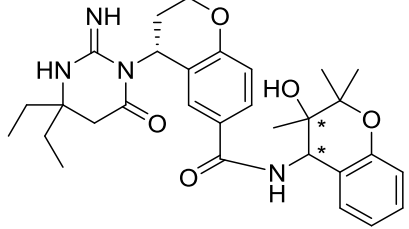
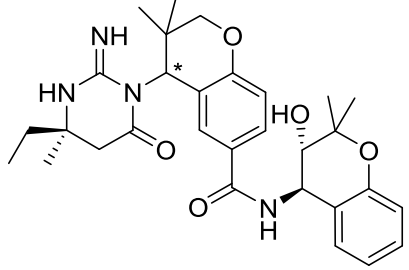
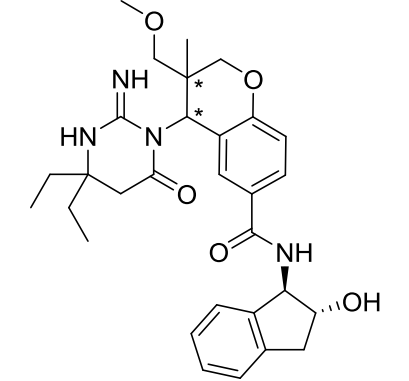
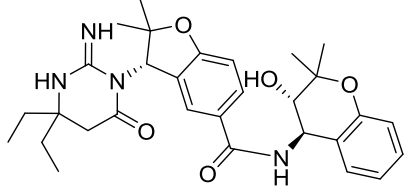
224		525,3	(4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]croman-6-carboxamida
225		525,2	(4R)-4-[(4S)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-6-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]croman-6-carboxamida
226A		525,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
226B		525,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida

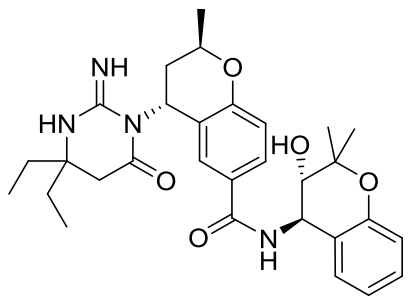
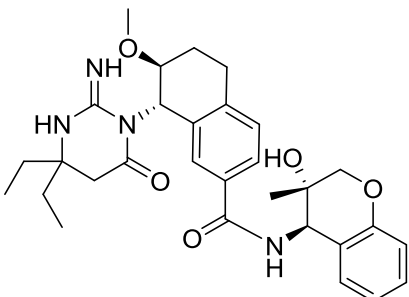
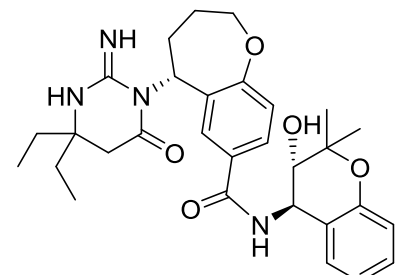
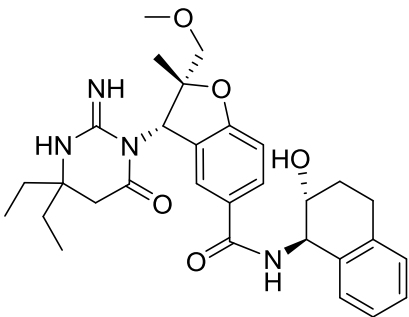
226C		525,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
226D		525,1	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(6-fluoro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
227		525,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3,3-difluoro-2,2-dimetil-indan-1-il)croman-6-carboxamida
228		527,2	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida

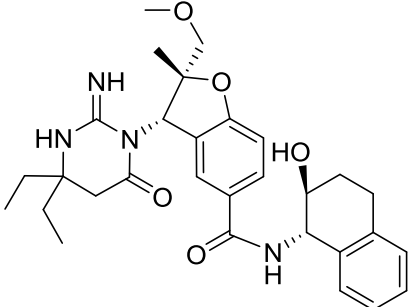
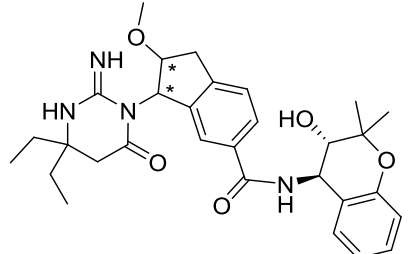
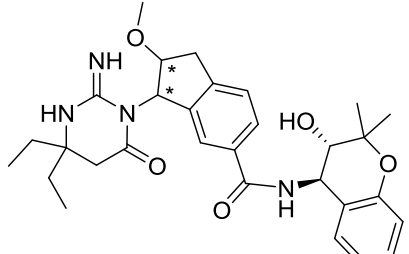
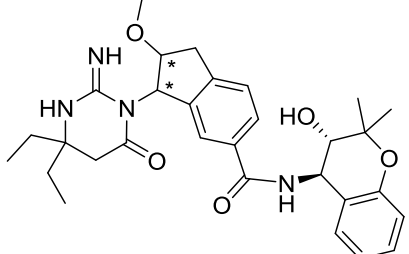
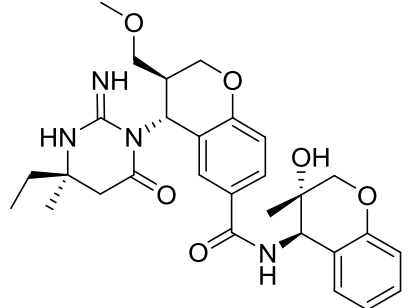
229		527,2	N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
230		527,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida
231		527,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-croman-4-il]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
232		529,3	(3R,4S)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-3-metoxi-croman-6-carboxamida
233		531,3	(4R)-N-(2-ciclohexil-1-fenil-etil)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida

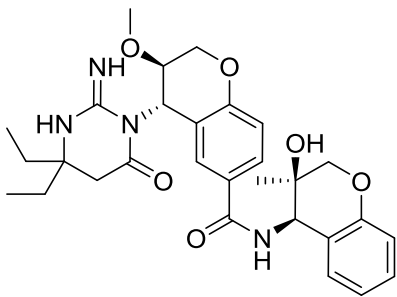
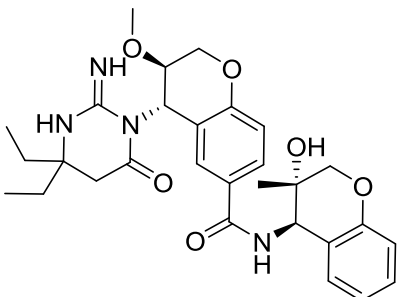
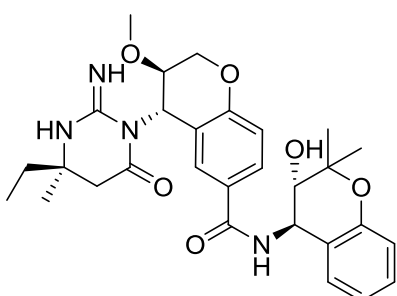
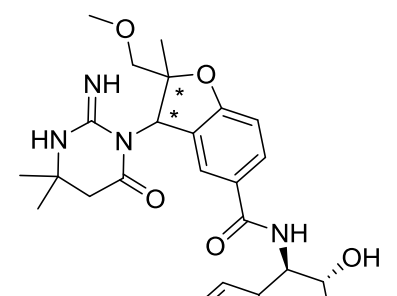
234A		533,3	(4R)-N-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
234B		533,2	(4R)-N-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
234C		533,2	(4R)-N-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
235		535,1	(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
236		535,3	(1R,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metoksi-indan-5-carboxamida

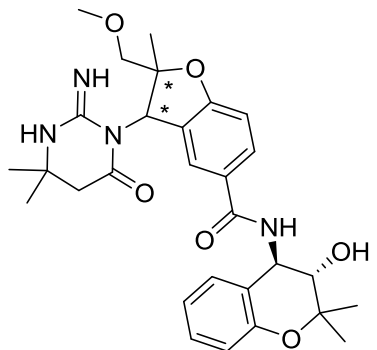
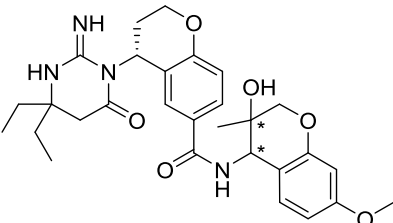
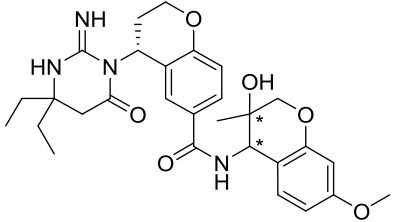
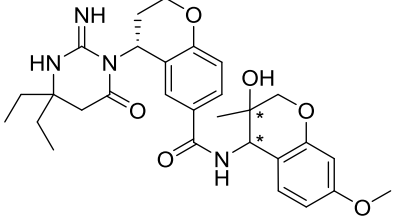
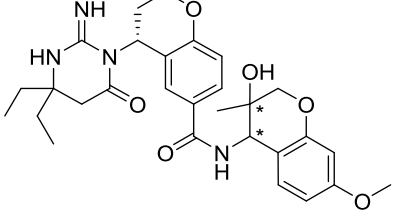
237		535,3	(1S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metoxi-indan-5-carboxamida
238		535,4	(1R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metoxi-indan-5-carboxamida
239		535,3	(1S,3R)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-1-metoxi-indan-5-carboxamida
240		535,4	(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metil-croman-6-carboxamida
241		535,3	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metil-croman-6-carboxamida

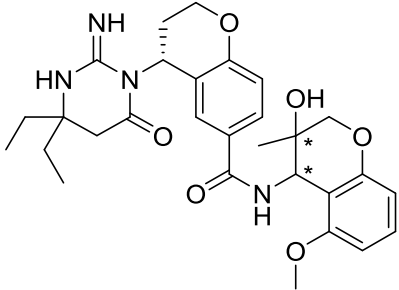
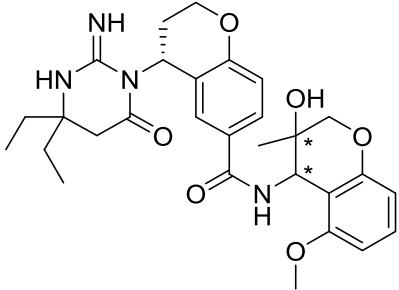
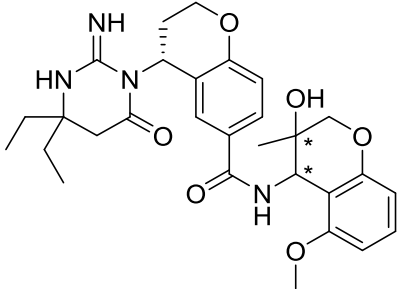
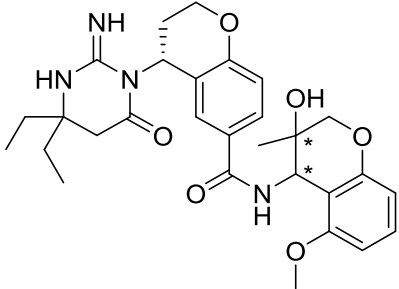
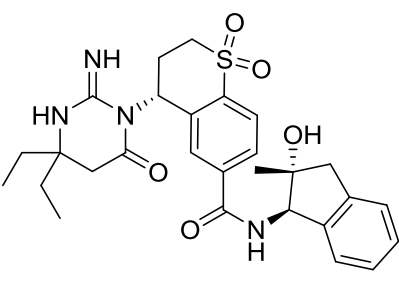
242A		535,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2,3-trimetil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
242B		535,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2,3-trimetil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
243		535,3	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3,3-dimetil-croman-6-carboxamida
244		535,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-3-(metoximetil)-3-metil-croman-6-carboxamida
245		535,4	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2,2-dimetil-3H-benzofuran-5-carboxamida

246		535,3	(2R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metil-croman-6-carboxamida
247		535,1	(3S,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-metoksi-tetralin-6-carboxamida
248		535,2	(5R)-5-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-7-carboxamida
249		535,3	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxitetralin-1-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida

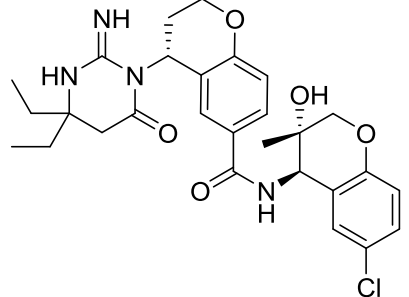
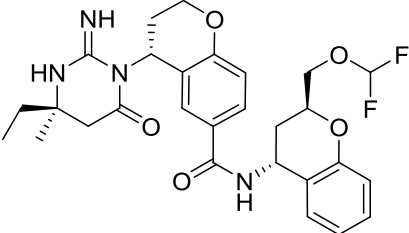
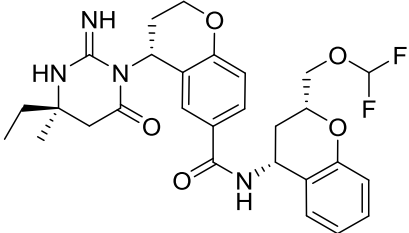
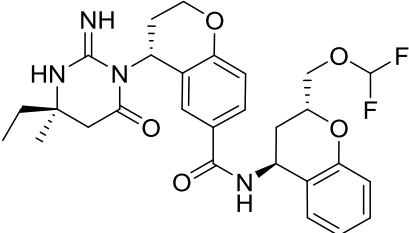
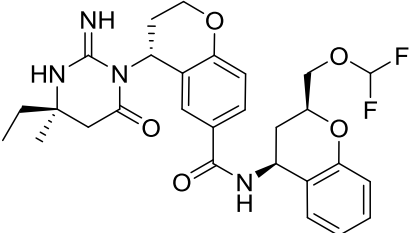
250		535,3	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxitetralin-1-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
251A		535,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metoxi-indan-5-carboxamida
251B		535,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metoxi-indan-5-carboxamida
251C		535,4	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2-metoxi-indan-5-carboxamida
252		537,2	(3S,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida

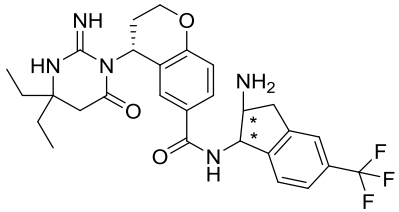
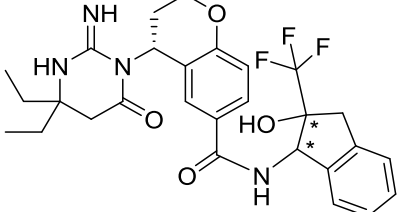
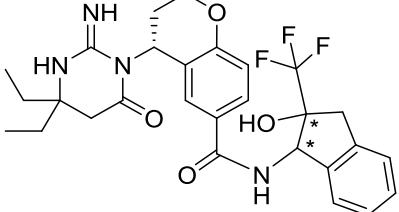
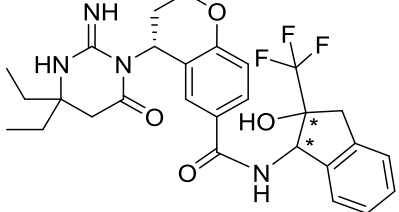
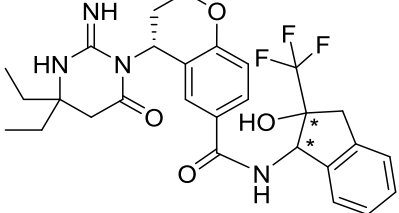
253		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-metoxi-croman-6-carboxamida
254		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-metoxi-croman-6-carboxamida
255		537,2	(3R,4S)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metoxi-croman-6-carboxamida
256		537,2	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida

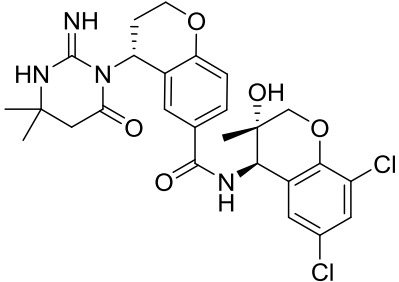
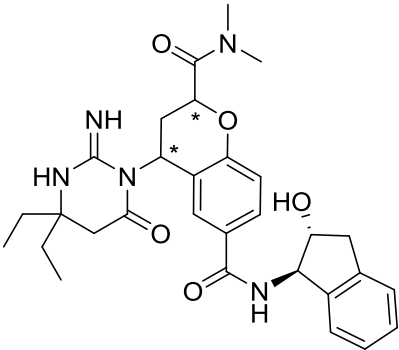
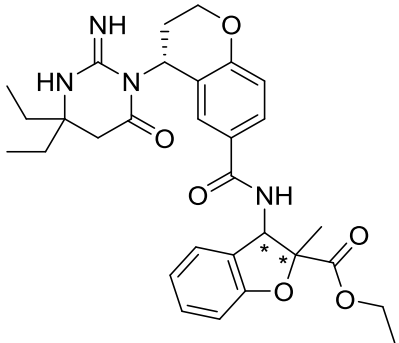
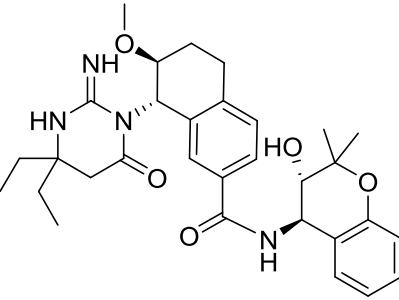
257		537,3	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
258A		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-7-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
258B		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-7-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
258C		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-7-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
258D		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-7-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida

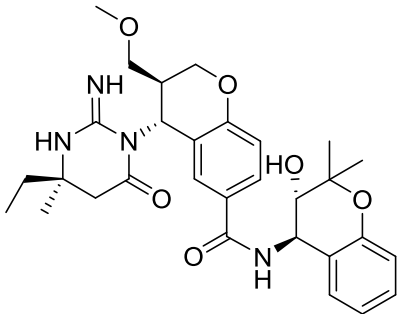
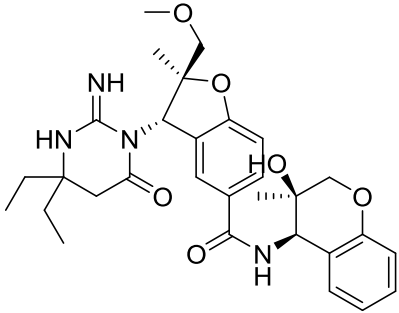
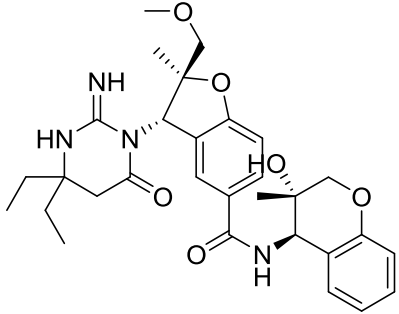
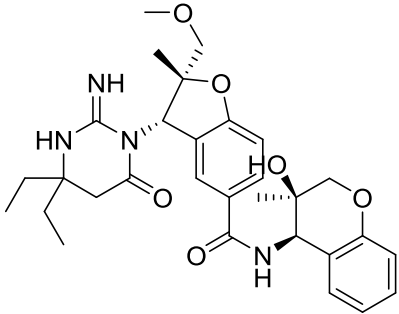
259A		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-5-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
259B		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-5-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
259C		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-5-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
259D		537,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(3-hidroxi-5-metoksi-3-metil-croman-4-il)croman-6-carboxamida
260		539,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1,1-dioxi-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida

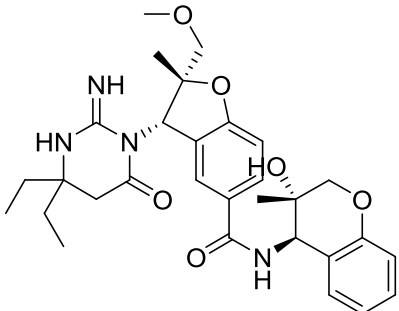
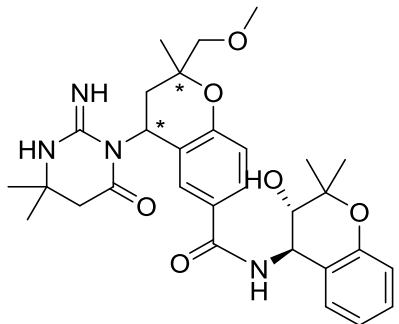
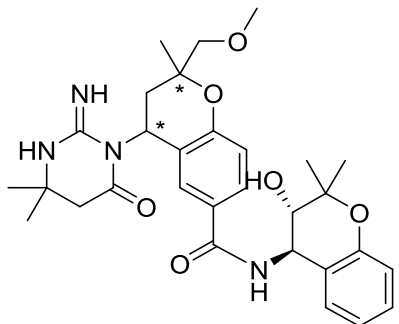
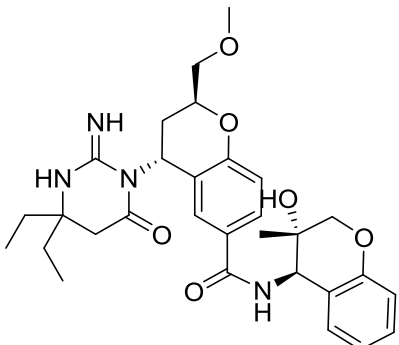
261		539,3	(4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
262		539,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
263		539,3	(4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
264		539,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-(1,3-difenilpropil)croman-6-carboxamida
265		541,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida

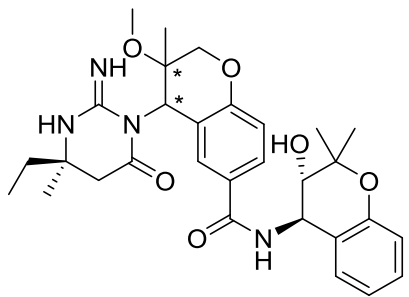
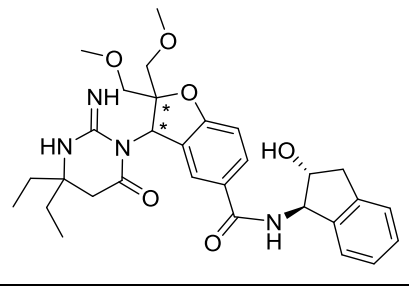
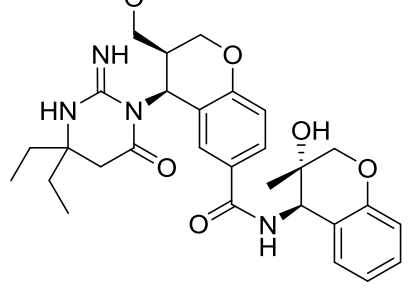
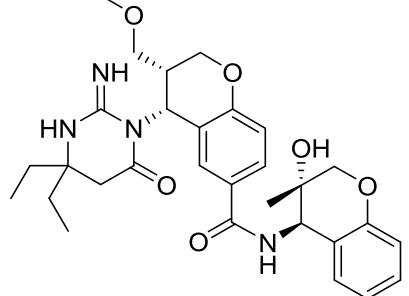
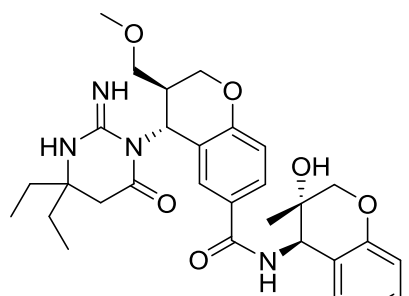
266		541,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-cloro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
267		543,3	(4R)-N-[(2S,4R)-2-(difluorometoximetil)croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida
268		543,3	(4R)-N-[(2R,4R)-2-(difluorometoximetil)croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida
269		543,3	(4R)-N-[(2R,4S)-2-(difluorometoximetil)croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida
270		543,3	(4R)-N-[(2S,4S)-2-(difluorometoximetil)croman-4-il]-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]croman-6-carboxamida

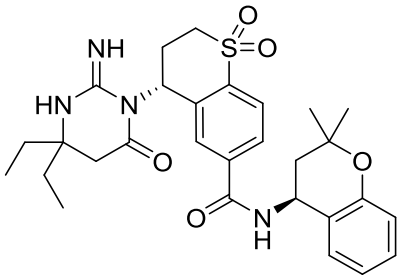
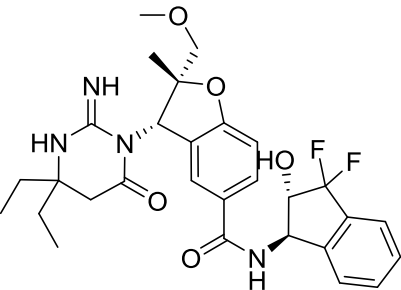
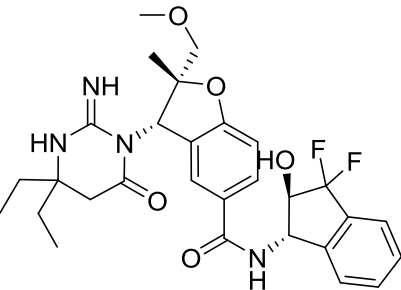
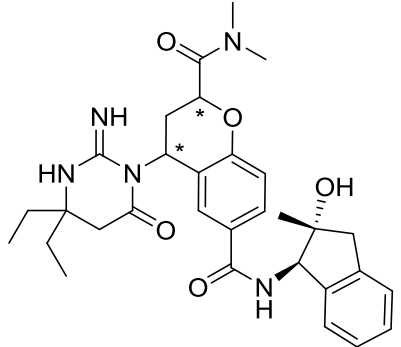
271		544,3	(4R)-N-[2-amino-5-(trifluorometil)indan-1-il]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
272A		545,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)indan-1-il]croman-6-carboxamida
272B		545,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)indan-1-il]croman-6-carboxamida
272C		545,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)indan-1-il]croman-6-carboxamida
272D		545,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[2-hidroxi-2-(trifluorometil)indan-1-il]croman-6-carboxamida

273		547,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6,8-dicloro-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carboxamida
274		548,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N6-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-N2,N2-dimetil-croman-2,6-dicarboxamida
275		549,4	etil 3-[[[(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)croman-6-carbonil]amino]-2-metil-3H-benzofuran-2-carboxilato
276		549,2	(3S,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metoxi-tetralin-6-carboxamida

277		551,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
278		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
279		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
280		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida

281		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
282A		551,3	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-croman-6-carboxamida
282B		551,1	N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-2-(metoximetil)-2-metil-croman-6-carboxamida
283		551,2	(2S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2-(metoximetil)croman-6-carboxamida

284		551,1	4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metoxi-3-metil-croman-6-carboxamida
285		551,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-2,2-bis(metoximetil)-3H-benzofuran-5-carboxamida
286		551,3	(3S,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
287		551,3	(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
288		551,4	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida

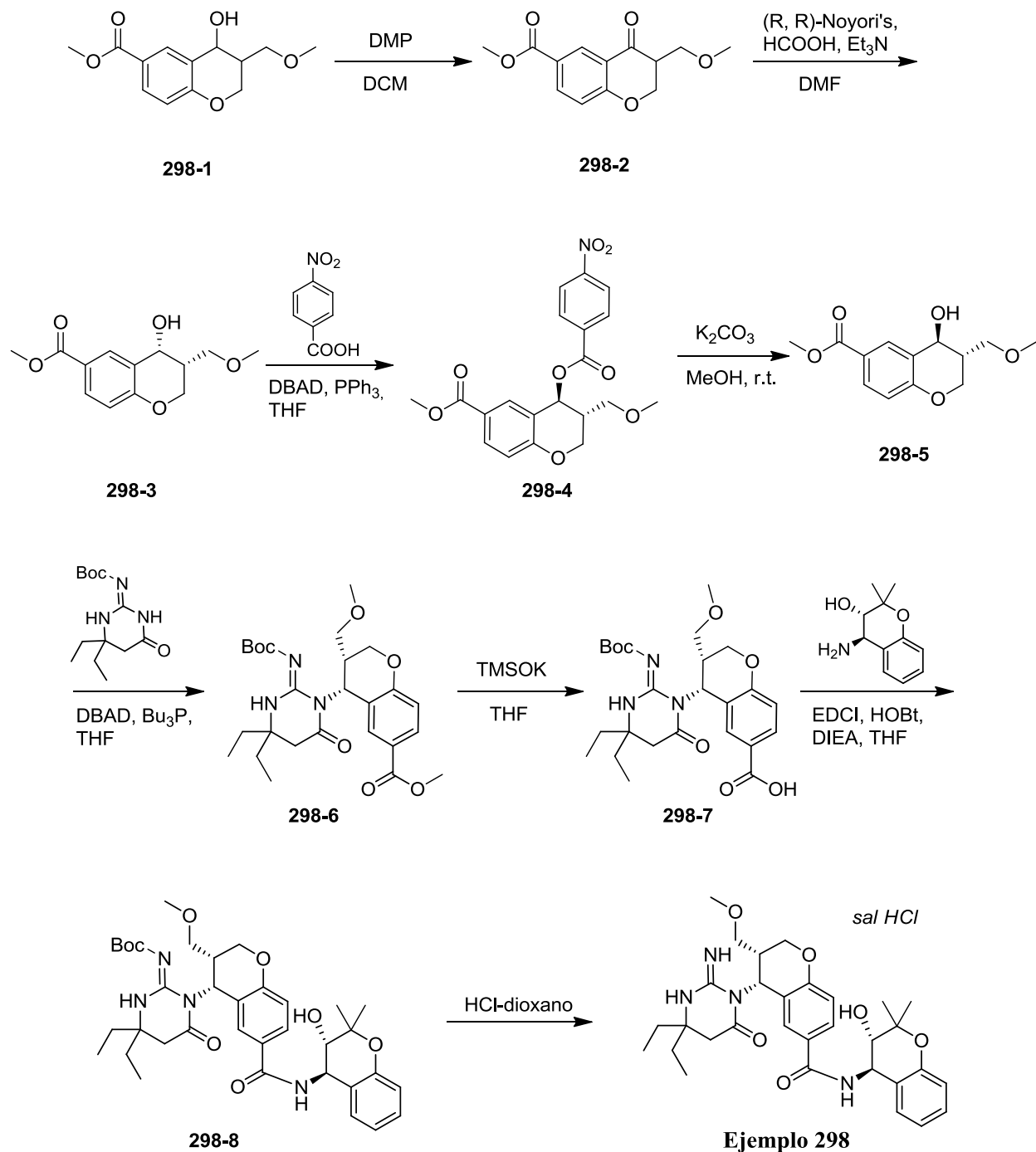
289		553,3	(4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
290		557,3	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
291		557,2	(2R,3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1S,2R)-3,3-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il]-2-(metoximetil)-2-metil-3H-benzofuran-5-carboxamida
292		562,4	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N6-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-N2,N2-dimetilcroman-2,6-dicarboxamida

293		565,2	(4R)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-N-[(2R,4S)-2-(trifluorometil)croman-4-il]-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
294		565,2	(4S)-4-(2-imino-4,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-1,1-dioxo-N-[(2R,4S)-2-(trifluorometil)croman-4-il]-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-carboxamida
295		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metoksi-3-metil-croman-6-carboxamida
296		565,3	(3R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-metoksi-3-metil-croman-6-carboxamida
297		565,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il]-2,2-bis(metoximetil)-3H-benzofuran-5-carboxamida

EJEMPLO 298

(3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida

5



Etapas A: metil 3-(metoximetil)-4-oxocroman-6-carboxilato **298-2**

Se agregó DMP (121 g, 285 mmol) a una solución de metil 4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-1** (60 g, 238 mmol) en CH₂Cl₂ (1500 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc=100:0 a 10:1) para obtener el producto metil 3-(metoximetil)-4-oxocroman-6-carboxilato **298-2**.

MS (ESI) *m/z* 251,3 (M+H⁺)

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 5,2, 11,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 5,6, 11,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,06-3,07 (m, 1H)

Etapas B: metil (3R,4R)-4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-3**

Una solución de ácido fórmico (26,7 ml, 707 mmol) y trietilamina (197 ml, 1415 mmol) en DMF (200 ml) se agitó durante 15 min, luego se agregó metil 3-(metoximetil)-4-oxocroman-6-carboxilato **298-2** (59 g, 236 mmol) en DMF (200 ml) y RuCl(p-cimen)[(R,R)-Ts-DPEN] (C₃₁H₃₅ClN₂O₂RuS) (4,50 g, 7,07 mmol) y se agitó durante 12 h a 25 °C bajo atmósfera N₂. La mezcla se diluyó con agua (600 ml), se extrajo con EtOAc (600 ml*3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (1200 ml) y salmuera (800 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; Agela® Columna Flash de sílice-CS(330 g), Eluyente de 20 % de gradiente acetato de etilo/éter de petróleo @100 ml/min) para obtener metil (3R,4R)-4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-3**.

MS (ESI) *m/z* 235,2 (M-18+H⁺)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,32-2,47 (m, 1H)

Etapas C: (3R,4S)-3-(metoximetil)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)croman-6-carboxilato **298-4**

Se agregó ácido 4-nitrobenzoico (37,1 g, 222 mmol), trifenilfosfano (116 g, 444 mmol) y di-ter-butil azodicarboxilato (102 g, 444 mmol) a una solución de metil (3R,4R)-4-hidroxi-

3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-3** (56 g, 222 mmol) en THF (600 ml) a 0 °C bajo atmósfera N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 330 g SepaFlash® Columna Flash de sílice, Eluyente de 24 % de gradiente de EtOAc/éter de petróleo @ 100 ml/min) para producir metil (3R,4S)-3-(metoximetil)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)croman-6-carboxilato **298-4**.

Etapla D: metil (3R,4S)-4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-5**

Se agregó K₂CO₃ (59,6 g, 431 mmol) a una solución de metil (3R,4S)-3-(metoximetil)-4-((4-nitrobenzoil)oxi)croman-6-carboxilato **298-4** (86,5 g, 216 mmol) en MeOH (500 ml) y CH₂Cl₂ (300 ml) at 25 °C bajo atmósfera N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (600 ml), se extrajo con DCM (800 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 330 g Sepa Flash® Columna Flash de sílice, Eluyente de 30 % de gradiente de EtOAc/éter de petróleo @ 100 ml/min) para producir metil (3R,4S)-4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-5**.

MS (ESI) *m/z* 253,1(**M+H**⁺)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 3,0, 11,0 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,31-2,33 (m, 1H).

Etapla E: metil (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-6**.

Se agregó di-ter-butil azodicarboxilato (63,9 g, 277 mmol) a una solución de metil (3R,4S)-4-hidroxi-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-5** (35 g, 139 mmol), ter-butil (E)-(4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato (37,4 g, 139 mmol) y Bu₃P (56,1 g, 277 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc=50:1-5:1) para producir un producto crudo, que se disolvió en éter de petróleo (800 ml), se agitó y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto metil (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil) croman-6-carboxilato **298-6**.

MS (ESI) *m/z* 504,5 (**M+H**⁺)

¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,76-7,85 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,31-4,32 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57-3,58 (m,

1H), 3,47-3,48 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,93-0,96 (m, 6H)

- 5 Etapa F: . ácido (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxílico **298-7**

Se agregó trimetilsilanolato de potasio (28,1 g, 219 mmol) a una solución de metil (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxilato **298-6** (23 g, 36,5 mmol) en THF (400 ml) a 0 °C bajo atmósfera N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se utilizó ácido (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxílico **298-7** en THF para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.
MS (ESI) m/z: 490,3 (**M+H**⁺)

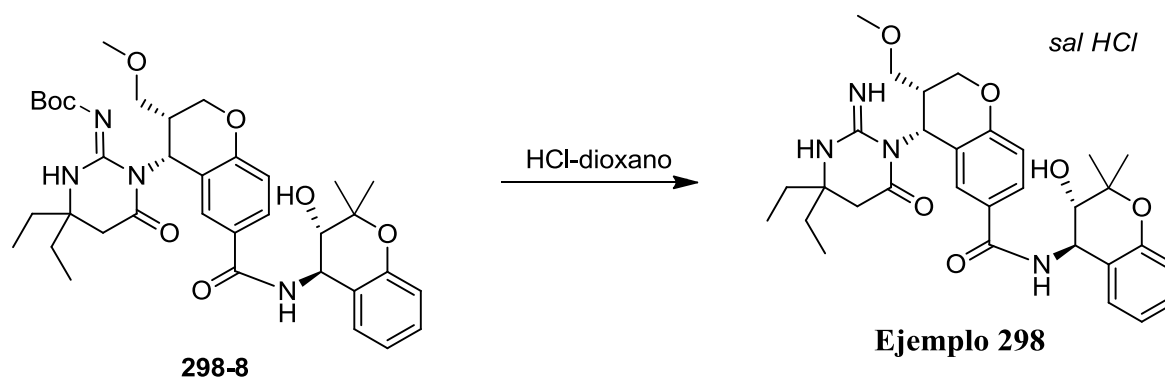
- 15 Etapa G: ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)-3-(metoximetil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **298-8**

Se agregó DIEA (31,2 ml, 179 mmol) a una solución de ácido (3R,4R)-4-((E)-2-((ter-butoxicarbonil)imino)-4,4-dietil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxílico **298-7** (17,5 g, 35,7 mmol), EDCI (20,56 g, 107 mmol), HOBt (7,25 g, 53,6 mmol) y (3S,4R)-4-amino-2,2-dimetilcroman-3-ol (7 g, 36,2 mmol) en THF (600 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml*3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; 330 g Sepa Flash® Columna Flash de sílice, Eluyente de 40 % de gradiente de EtOAc/éter de petróleo @ 100 ml/min) para producir ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)-3-(metoximetil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **298-8**.

MS (ESI) m/z 665,4 (**M+H**⁺)

¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,17 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,34 Hz, 1H), 6,52 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,34 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,17 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (br d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,32 (br dd, *J* = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 0,89-1,00 (m, 6H)

35



Etapa H: producto (3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida **Ejemplo 298** Una

solución de ter-butil ((E)-4,4-dietil-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-

il)carbamoil)-3-(metoximetil)croman-4-il)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato **298-8**

(16,8 g, 25,3 mmol) en HCl-dioxano (4 N) (500 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se

concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Instrumento L-Y

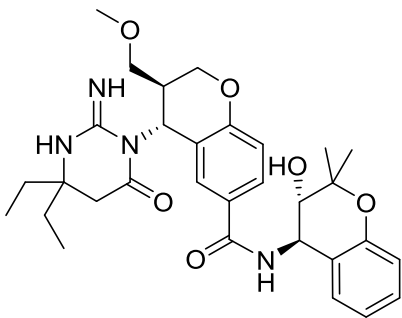
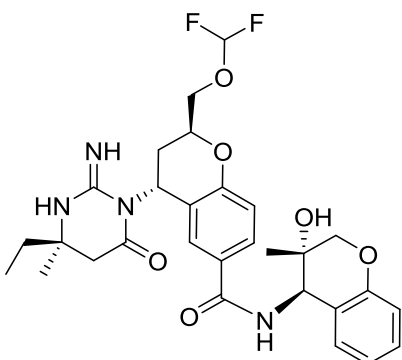
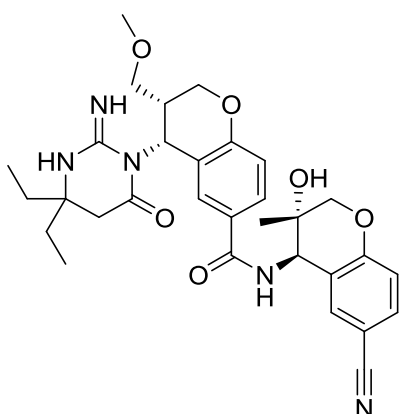
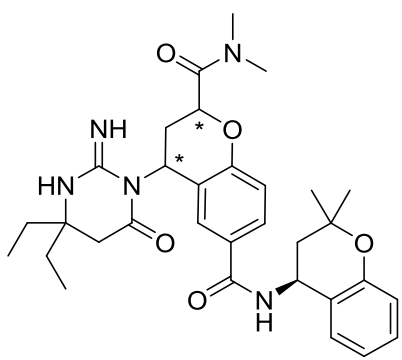
Método de Columna YMC Exphere C18 250*50mm*10um Condición agua (0,05 % de HCl)-ACN
Comienzo B 10 Final B 50 Tiempo de gradiente (min) 20 100 % B Tiempo de Retención (min) 3
Velocidad de flujo (ml/min) 120 Inyecciones 9) para obtener el producto (3R,4R)-4-(4,4-dietil-2-

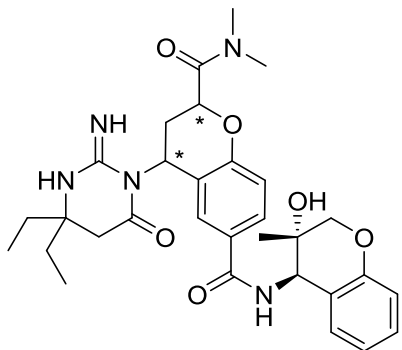
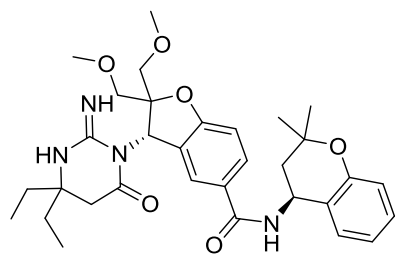
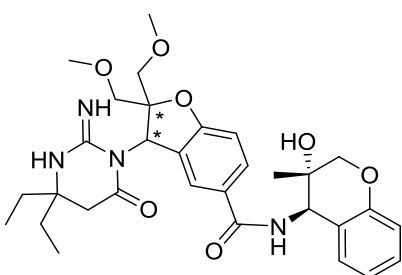
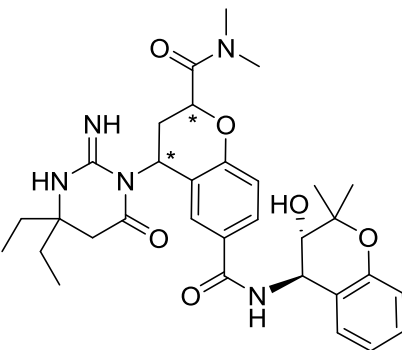
imino-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-N-((3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)-3-

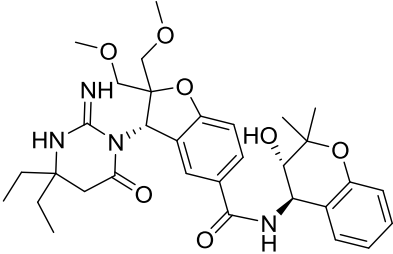
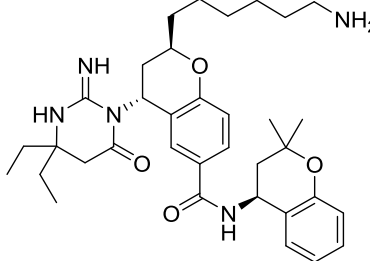
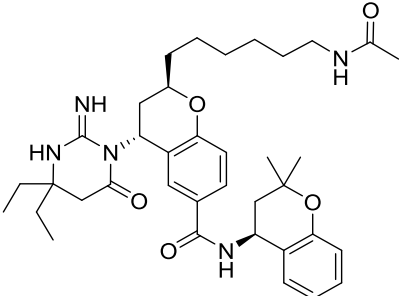
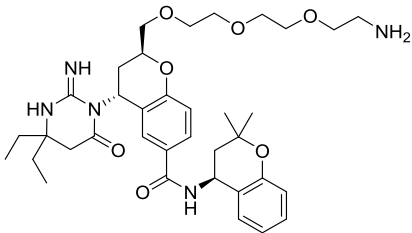
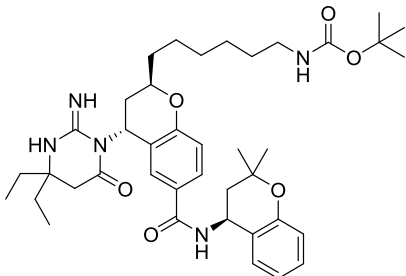
(metoximetil)croman-6-carboxamida **Ejemplo 298**.
MS (ESI) m/z 565,2 ($M+H^+$)
 ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,24-4,25 (m, 1H), 3,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,83 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,56-1,77 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,97 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

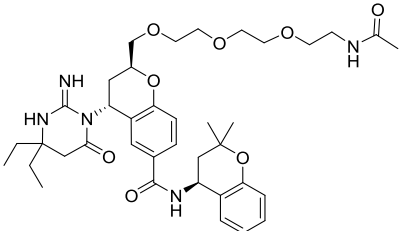
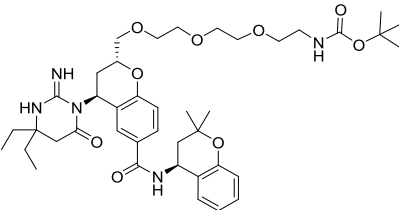
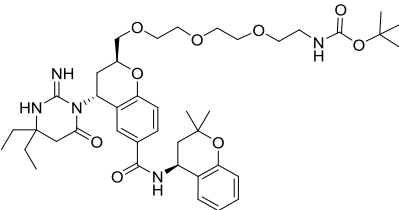
TABLA 4

Ejemplo	Estructura	LC/MS ($M+1$) ⁺	Nombre
---------	------------	---------------------------------	--------

299		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
300		573,3	(2S,4R)-2-(difluorometoximetil)-4-[(4R)-4-etil-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]croman-6-carboxamida
301		576,2	(3R,4R)-N-[(3S,4R)-6-ciano-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-3-(metoximetil)croman-6-carboxamida
302		576,4	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N6-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-N2,N2-dimetil-croman-2,6-dicarboxamida

303		578,3	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N6-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-N2,N2-dimetil-croman-2,6-dicarboxamida
304		579,3	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]-2,2-bis(metoximetil)-3H-benzofuran-5-carboxamida
305		581,3	3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-3-metil-croman-4-il]-2,2-bis(metoximetil)-3H-benzofuran-5-carboxamida
306		592,4	4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N6-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-N2,N2-dimetil-croman-2,6-dicarboxamida

307		595,3	(3S)-3-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(3S,4R)-3-hidroxi-2,2-dimetil-croman-4-il]-2,2-bis(metoximetil)-3H-benzofuran-5-carboxamida
308		604,4	(2R,4R)-2-(6-aminoheksil)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]croman-6-carboxamida
309		646,3	(2R,4R)-2-(6-acetamidohexil)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]croman-6-carboxamida
310		666,5	(2S,4R)-2-[2-[2-(2-aminoethoxy)etoksi]etoximetil]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]croman-6-carboxamida
311		704,5	ter-butyl N-[6-[(2R,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-6-[[[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]carbamoil]croman-2-il]hexil]carbamato

312		708,5	(2S,4R)-2-[2-[2-(2-acetamidoethoxy)ethoxy]ethoximetil]-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-N-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]croman-6-carboxamida
313		766,5	ter-butyl N-[2-[2-[2-[(2R,4S)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-6-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]carbamoil]croman-2-il]metoxi]etoxi]etil]carbamoto
314		766,5	ter-butyl N-[2-[2-[2-[(2S,4R)-4-(4,4-dietil-2-imino-6-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-6-[(4S)-2,2-dimetilcroman-4-il]carbamoil]croman-2-il]metoxi]etoxi]etil]carbamoto

EJEMPLO 315

Evaluación de la potencia antiparasitaria en un ensayo LDH de crecimiento de parásitos (Ensayo de Parásitos)

La reserva de parásitos se mantuvo a 4 % de hematocritos en medio de RPMI-Hepes amortiguado con bicarbonato de sodio y complementado con 5 % de suero humano inactivado con calor y 0,5 % de albumax.

Aproximadamente, 42 horas antes de llevar a cabo el ensayo de potencia, los parásitos se sincronizaron con 5 % de sorbitol para seleccionar los parásitos de etapa de anillo. El día del ensayo, un frotis de sangre del cultivo de parásitos se tiñó con Giemsa y se contó. La parasitemia se ajustó a 0,7 % de anillos y el hematocrito se diluyó en 2 % de medio de RPMI-Hepes amortiguado con bicarbonato de sodio y complementado con 5 % de suero humano inactivado con

calor y 0,5 % de albumax. Se agregan entonces 30ul de parásitos diluidos a 10ul de medio + compuesto en placas de ensayo Greiner TC preparadas previamente. Las placas de ensayo con parásitos se colocaron en cajas humidificadas y gaseadas en una única capa y se dejaron incubar a 37 °C durante 72 horas. Luego de 72 horas de crecimiento, las placas de ensayo se sellaron con 5 lámina de plástico Parafilm, se congelaron de manera plana, en una única capa a -80 °C durante la noche. Al día siguiente, las placas de ensayo se descongelaron a temperatura ambiente durante 4 horas y se realizó un ensayo LDH para medir el crecimiento de parásitos.

Los resultados del Ensayo EC50 se muestran en la Tabla 5.

10

TABLA 5

Ejemplo	EC50 (nM)	Ejemplo	EC50 (nM)
1A	0,5	153	11,5
1B	163	154	0,7
2A	0,5	155	82,5
2B	73	156	1,1
3A	2,2	157	19,9
4A	87	158	0,9
5A	5,9	159	0,5
6A	1,1	160	8,3
6B	8,8	161	0,8
7A	0,4	162	7,5
7B	19	163	8,4
8A	10	164	2,4
8B	22	165	3,4
8C	120	166	154
8D	86	167	250
9A	0,9	168	0,4
9B	170	169	0,3
10A	0,5	170	184
11A	0,9	171	0,7

11B	84	172	0,9
12A	1,1	173	2,8
13A	0,8	174	1,9
13B	54	175	31,0
14A	1	176A	29,2
15A	0,3	176B	7,8
16A	0,6	176C	2,4
16B	95	176D	114
17A	2,7	177	66,9
18A	0,8	178A	108
19A	0,3	178B	2,2
20A	0,8	179	65,4
21A	0,8	180	65,4
22A	0,7	181A	189
23A	5	181B	7,9
24A	9,3	182	6,1
25A	0,5	183	71,4
25B	59,8	184	105
26A	1,3	185	50,3
26B	180	186	70,0
27A	1,3	187	66,7
28A	1,8	188	203
29A	1	189	1,0
29B	39,7	190A	261
30A	0,8	190B	2,6
31A	22	190C	4,9
31B	1	191	2,6
32A	7,9	192	232
32B	290	193A	96,4

33A	28,3	193B	0,8
34A	1,2	193C	19,5
35A	2,4	194	0,9
36A	8,9	195	3,5
36B	2,2	196	8,6
37A	74,4	197	125
38A	2,8	198	11,3
39A	29,9	199	1,1
40A	69,5	200	2,9
41A	2,8	201	1,4
42A	1,0	202	0,8
42B	3,2	203	5,9
43A	8,1	204	247
43B	21	205	2,1
44A	1,5	206	66,0
44B	2,8	207	22,0
45A	2,6	208	3,7
46A	130	209	7,9
47A	4,7	210	195
48A	37,5	211	8,9
49A	49	212	6,5
50A	3,7	213	9,0
51A	22,5	214A	8,2
52A	14,4	214B	260
53A	0,3	215	4,2
54A	190	216	2,7
54B	160	217	4,9
55A	24,5	218	64
55B	83,1	219	208

56A	26,9	220	2,9
57A	18,3	221	190
58A	250	222	15,6
58B	3,8	223	300
59A	210	224	0,3
59B	1,6	225	0,8
60A	1,3	226A	2,6
60B	1,7	226B	69,0
61A	8,4	226C	273
62A	1,2	226D	1,0
63A	220	227	1,3
64A	12	228	282
64B	0,9	229	59,3
64C	64	230	2,7
64D	42	231	7,4
65A	68	232	21,8
65B	2,6	233	7,9
65C	26	234A	22,5
66A	76	234B	3,9
67A	170	234C	43,2
67B	0,8	235	0,7
68A	1,0	236	0,9
69A	2,6	237	240
70A	9,3	238	47,8
71A	3,5	239	0,9
72A	0,5	240	0,6
73A	0,3	241	0,4
73B	1,7	242A	0,6
74A	0,3	242B	10,5

74B	6,5	243	6,1
75A	0,4	244	7,8
75B	9,5	245	0,8
76A	8,5	246	2,0
76B	1,1	247	4,5
77A	57,1	248	0,8
77B	21,4	249	1,1
78	8,9	250	219
79	9,6	251A	0,4
80	18,0	251B	1,5
81	6,6	251C	84,4
82	15,5	252	2,1
83	20,0	253	4,3
84	0,9	254	3,4
85	10,7	255	3,3
86	87,8	256	8,9
87	105	257	189
88	3,4	258A	85,9
89	43,5	258B	2,4
90	26,8	258C	226
91	45,2	258D	6,7
92	97,2	259A	5,5
93	190	259B	24,2
94	1,9	259C	3,6
95	8,8	259D	10,6
96	6,5	260	8,2
97	19,0	261	133
98	1,5	262	7,4
99	4,2	263	74,8

100	5,3	264	3,3
101	46,7	265	31,1
102	14,0	266	2,6
103	6,1	267	24,0
104	5,0	268	25,0
105	8,8	269	2,9
106	6,6	270	1,8
107	222	271	182
108	74,3	272A	62,5
109	14,0	272B	14,3
110	60,0	272C	0,9
111	90,0	272D	2,3
112	11,4	273	7,8
113	16,4	274	98,5
114	1,8	275	25,7
115	3,6	276	0,6
116	210	277	0,4
117	2,5	278	12,2
118	0,9	279	31,4
119	2,8	28	0,4
120	0,8	281	1,1
121	0,6	282A	7,8
122	3,9	282B	40,5
123	2,8	283	2,6
124	57,5	284	8,5
125	2,1	285	35,5
126	14,3	286	240
127A	202	287	1,9
127B	222	288	1,8

128	2,8	289	0,6
129	3,5	290	0,3
130	2,1	291	240
131	2,0	292	49,7
132	1,6	293	2,8
133A	1,4	294	259
133B	17,0	295	100
134	8,8	296	0,3
135	0,9	297	241
136	1,3	298	0,5
137	239	299	0,8
138	0,9	300	3,8
139	180	301	1,8
140A	1,4	302	1,7
140B	1,7	303	50,8
141	8,4	304	5,6
142	98,5	305	75,8
143	178	306	27,4
144	194	307	3,2
145	40,8	308	40,5
146	35,5	309	3,2
147	160	310	211
148	2,7	311	2,4
149	1,1	312	53,9
150	49,0	313	260
151	5,4	314	7,3
152	7,7		

El Ejemplo 1 como un inhibidor de la función de PMX y PMIX mientras que C4 se dirige específicamente a PMX

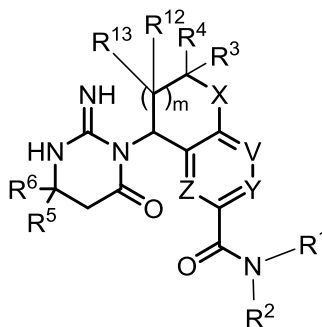
Para confirmar que el Ejemplo 1 bloquea la función de PMX en el parásito *P. falciparum*, se pone a prueba la habilidad de inhibir la escisión de un sustrato conocido para esta proteasa. SERA5 es una proteína de 120 kDa necesaria para la salida del merozoíto y que se procesa mediante subtilisina 1 de proteasa similar a la subtilisina (SUB1) para liberar un polipéptido soluble de aproximadamente 50 kDa (Pino, P., Caldelari, R., Mukherjee, B., Vahokoski, J., Klages, N., Maco, B., et al. (2017). A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX y X essential for invasion y egress. Science 358, 522-528). El inhibidor de la proteasa E64, que previene la ruptura del esquizonte, pero no afecta el procesamiento de SERA5, se utilizó como un control negativo (Salmon, B.L., Oksman, A. y Goldberg, D.E. (2001). Malaria parasite exit from the host erythrocyte: A two- step process requiring extraerythrocytic proteolysis. Proc Natl Acad Sci U S A 98, 271-276). Sin embargo, luego de la incubación con el Ejemplo 1, hubo una acumulación de SERA5 sin procesar a 120 kDa, lo que confirma que la activación de SUB1 necesita de procesamiento previo. SERA5 se incluyó como un control en todos los experimentos posteriores como un valor indicativo para la activación de SUB1 mediada por PMX.

Para confirmar que el Ejemplo 1 fue un inhibidor dual de la función de PMX y PMIX, se puso a prueba la habilidad de este para inhibir la escisión de la Proteína 1 asociada al roptri del sustrato PMIX (RAP1) en los extractos de parásitos (Pino *et al.*, 2017). RAP1 es una proteína roptri de merozoíto que está ubicada en la vacuola parasitofórica luego de la invasión y se procesa mediante tanto PMIX como SUB1 (Pino *et al.*, 2017). Las formas procesadas de RAP1 (p82 y p69) se detectan en merozoítos sin tratar y merozoítos tratados con E64, lo que muestra que esta proteína se procesó normalmente mediante PMIX y SUB1 bajo estas condiciones. RAP1 no se liberó en el sobrenadante del parásito ya que estaba depositado en la vacuola parasitofórica durante el proceso de invasión (Baldi, D., Andrews, K., Waller, R., Roos, D., Howard, R., Crabb, B. y Cowman, A. (2000)). RAP1 controls rhoptry targeting of RAP2 in the malaria parasite Plasmodium falciparum. Embo Journal 19, 2435-2443. En los parásitos tratados con el Ejemplo 1 solo la forma sin procesar de p87 de la RAP1 estaba presente, lo que indica que la escisión de tanto SUB1 como PMIX se había bloqueado. Se obtuvieron resultados similares para la proteína de sushi apical (ASP) la cual se demostró que también es escindida por PMIX (Pino *et al.*, 2017). ASP se procesó en un polipéptido de 47 kDa (p47) en parásitos sin tratar y tratados con E64. Sin embargo, este evento de escisión se inhibió mediante el Ejemplo 1 y se observó la proteína de longitud completa de 87 kDa (p87), lo que indica que el procesamiento PMIX de esta proteína se bloqueó por el Ejemplo 1. Estos hallazgos confirman que el Ejemplo 1 actúa como un inhibidor dual y bloque la actividad de proteasa de PMX y PMIX en el parásito *P. falciparum*.

El desarrollo del Ejemplo 1 como un inhibidor dual de PMIX/PMX del parásito *P. falciparum* permitió el análisis de la función de estas proteasas de ácido aspártico. Para hacer esto, el PMIX se procesó a una proteína de 55 kDa (p55) y no se inhibió mediante E64. El Ejemplo 1 se utilizó para inhibir este evento de procesamiento, que indica que la escisión autocatalítica de PMIX fue importante para la activación de esta proteasa. El desarrollo de un inhibidor específico de PMX y un inhibidor dual de PMX/PIX confirma el procesamiento de PMIX específico de ASP y RAP1, y también muestra que PMIX se procesó y activó de manera autocatalítica.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I'):



(I')

o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es un enlace, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ o NH;

Y es CR⁹ o N, en donde cuando Y es N, Z es CR¹¹ y V es CR¹⁰;

10 V es CR¹⁰ o N, en donde cuando V es N, Z es CR¹¹ y Y es CR⁹;

Z es CR¹¹ o N, en donde cuando Z es N, V es CR¹⁰ y Y es CR⁹;

R¹ es un heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o cuando se toma con R², y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el

15 heterocicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilarilo o anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilC₃-C₆cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

20 R² es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH o cuando se toma con R¹, y el nitrógeno al cual están unidos, forma un anillo que contiene nitrógeno, en donde el anillo que contiene nitrógeno está sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₃-

C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

5 R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquil o cuando se toma con R⁴ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆alquil(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquil o cuando se toma con R³ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

15 R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁶ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

20 R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁵ forma un C₃-C₆cicloalquilo o C₃-C₆heterocicloalquilo;

25 R⁷ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, COC₁-C₆alquilo o COOC₁-C₆alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, COC₁-C₆alquilo o COOC₁-C₆alquilo;

R^9 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

5 R^{10} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

10 R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

15 R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

20 R^{13} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

cada caso de R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ y C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8);

25 n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este
30 farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 y X es O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 y X es CH₂.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 0 y X es O.

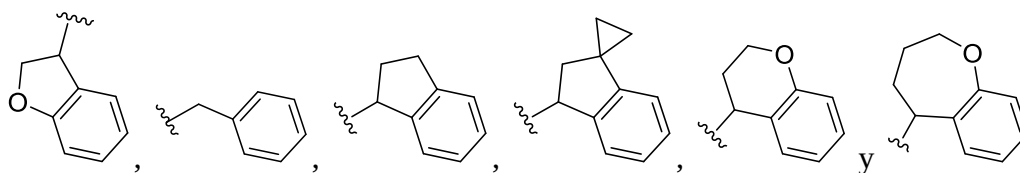
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 y X es SO₂.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 0 y X es C(R¹⁴)₂, en donde cada caso de R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₆alcoxi y C₁-C₆alquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 y X es C(R¹⁴)₂, en donde cada caso de R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₆alcoxi y C₁-C₆alquilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde m es 0 y X es un enlace.

9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



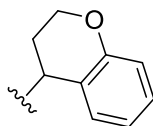
en donde R¹ está sustituido o no sustituido con 1 to 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilC₃-C₆cicloalquilo, arilo, C₁-C₆alquilo,

haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y C₁-C₆alquilN(R⁷)(R⁸);

R⁷ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH; y

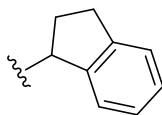
R⁸ es hidrógeno, C₁-C₆alquilCOOH, COOH, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo o C₁-C₆alquilOH;

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-8, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹ es:



en donde R¹ no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, y C₁-C₆alquilOH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-8, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹ es:

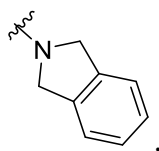


en donde R¹ no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alquilOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilOhaloC₁-C₆alquilo, oxo, COOC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, NH₂, y C₁-C₆alquilOH.

12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R² es hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^1 se toma junto R^2 y el nitrógeno al cual están unidos, para formar un anillo que contiene nitrógeno.

5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde el anillo que contiene nitrógeno es:



10 15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^3 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alquilo o cuando se toma con R^4 forma un C_3 - C_6 heterocicloalquilo.

15 16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^3 es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo o cuando se toma con R^4 forma un C_3 - C_6 heterocicloalquilo.

17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^5 es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo.

20 18. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^6 es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo.

25 19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1 - C_6 alquilOH, C_1 - C_6 alquilalcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOhalo C_1 - C_6 alquilo, $CON(C_1$ - C_6 alquil) $_2$, C_1 - C_6 alquilN(R^7)(R^8) y C_1 - C_6 alquil(OCH_2CH_2) $_n$ N(R^7)(R^8);

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilOH, COC_1 - C_6 alquilo o $COOC_1$ - C_6 alquilo;

R^8 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilCOOH, COOH, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, C_1 -
5 C_6 alquilOH, COC_1 - C_6 alquilo o $COOC_1$ - C_6 alquilo; y

n es 3.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este
10 farmacéuticamente aceptable, en donde m es 1 o 2, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1 - C_6 alquilOH, C_1 - C_6 alquilalcoxi y C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este
15 farmacéuticamente aceptable, en donde X es $C(R^{14})_2$, R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1 - C_6 alquilOH, C_1 - C_6 alquilalcoxi, C_1 - C_6 alquilOC $_1$ - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alquilo.

22. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, o una sal de este
20 farmacéuticamente aceptable, en donde Y es CH.

23. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es CH.

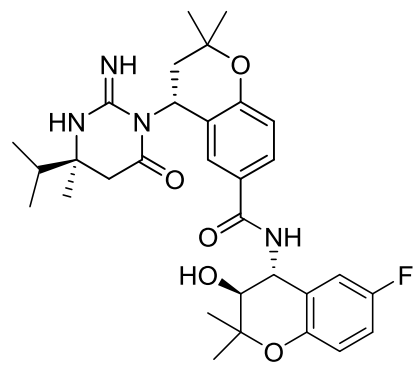
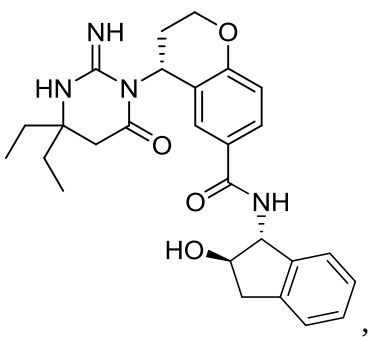
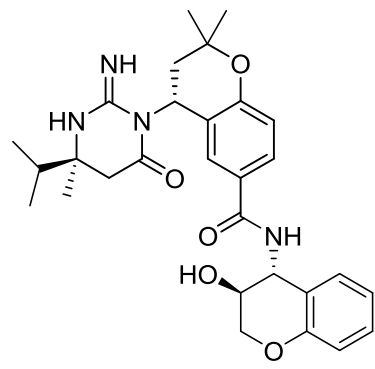
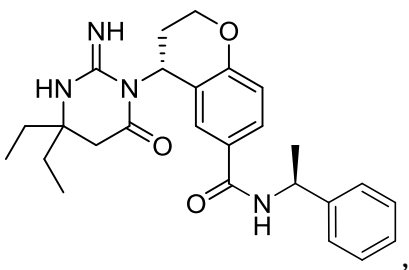
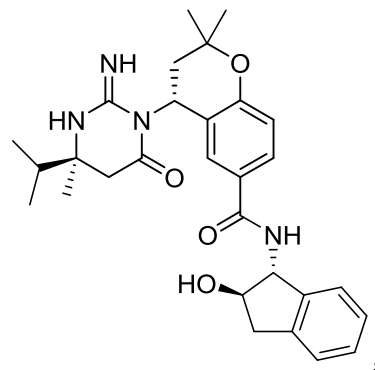
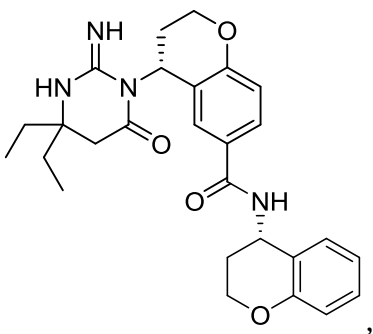
25 24. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es CH.

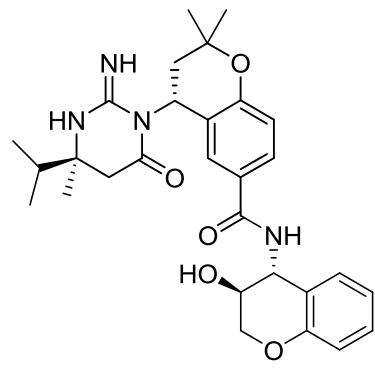
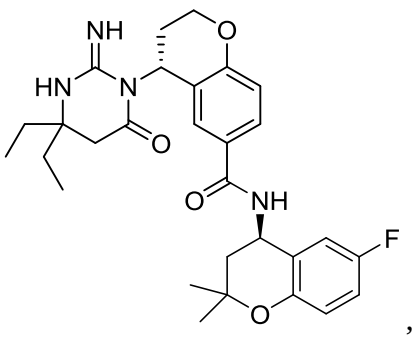
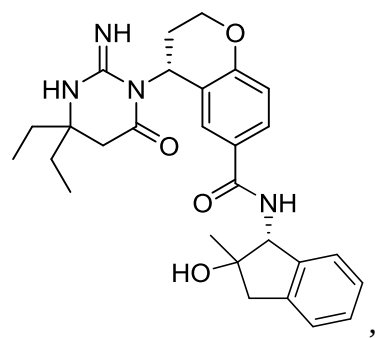
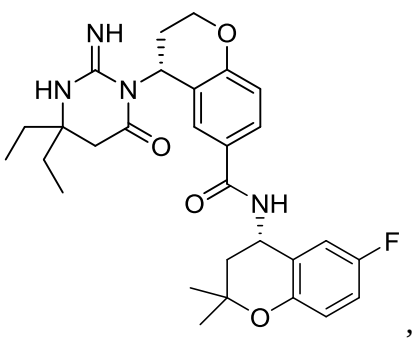
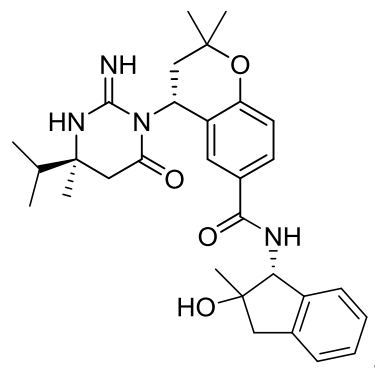
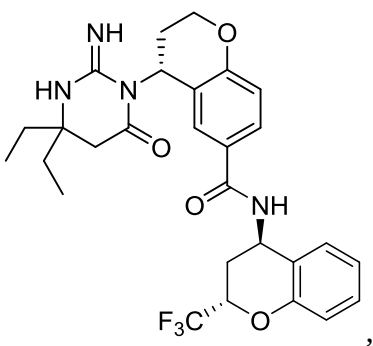
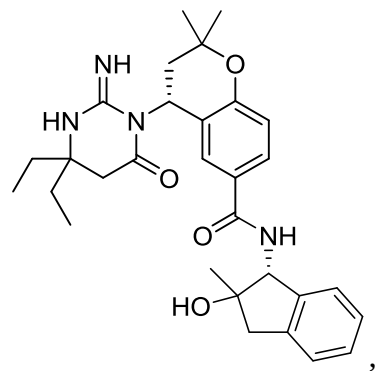
25. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde Z es N e Y y V son ambos CH.

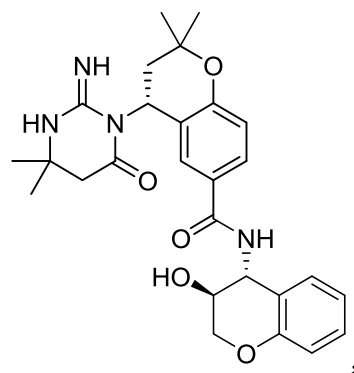
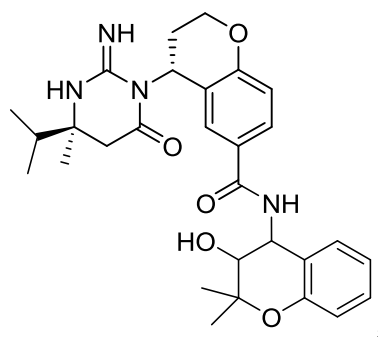
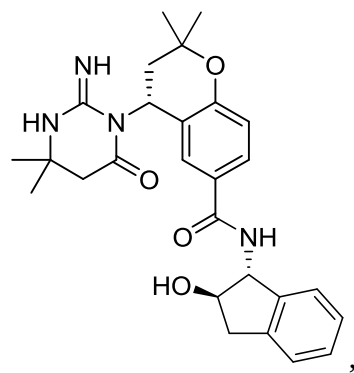
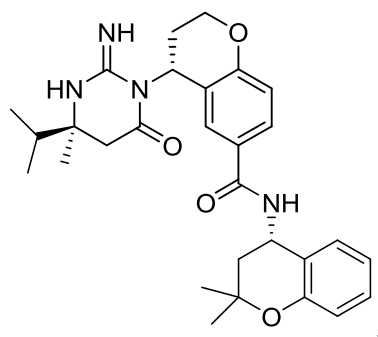
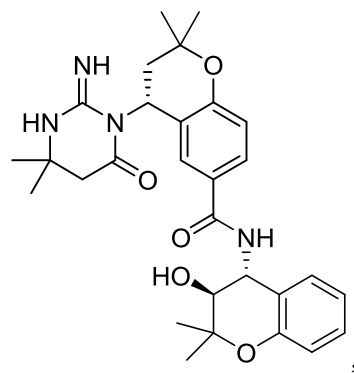
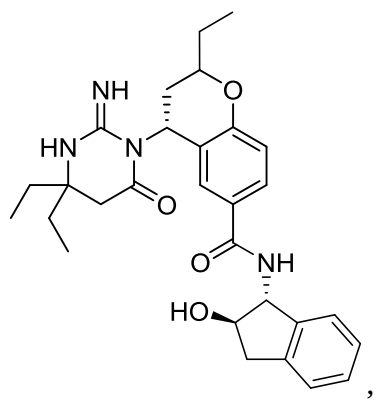
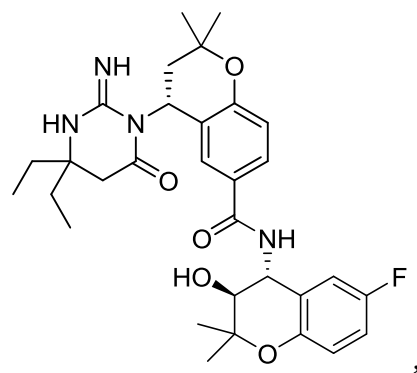
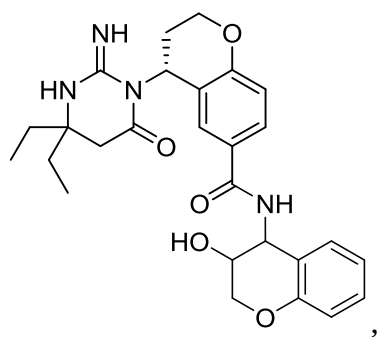
30

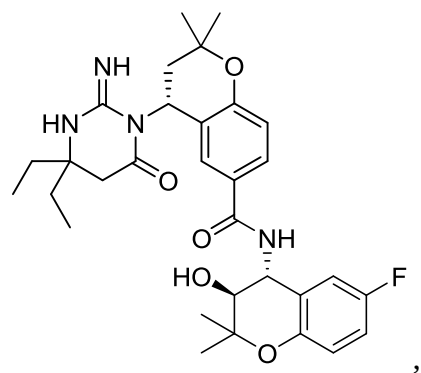
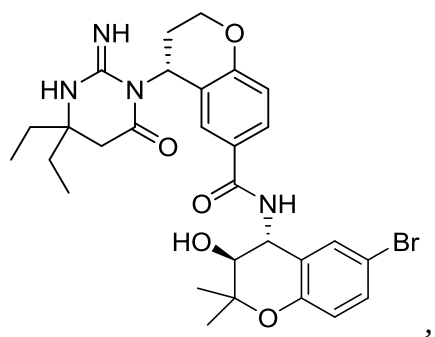
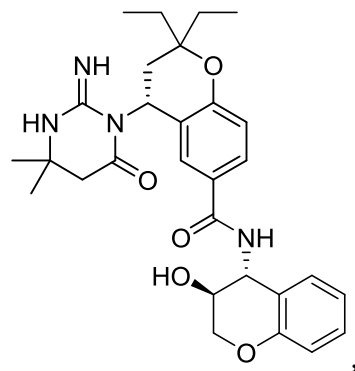
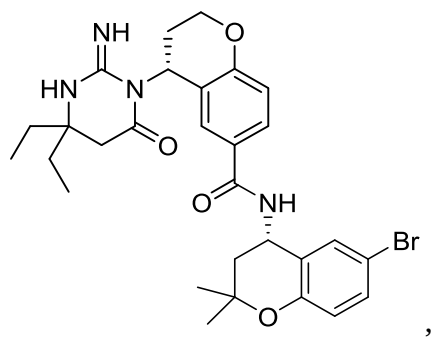
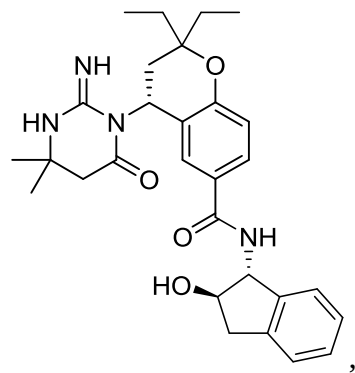
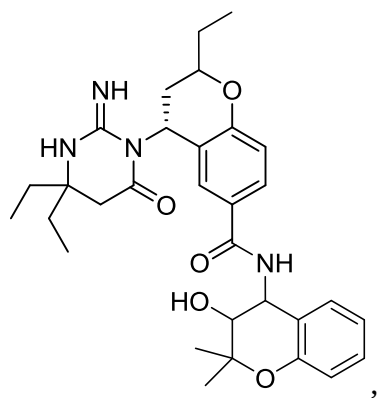
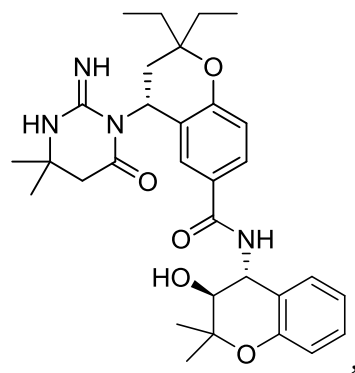
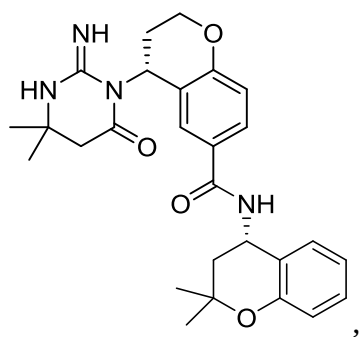
26. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-21, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde V es N e Y y Z son ambos CH.

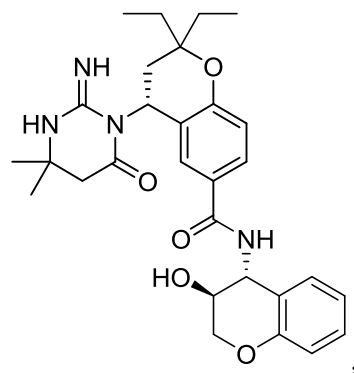
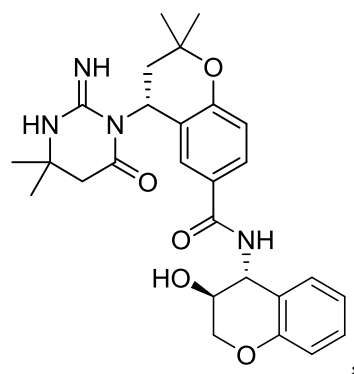
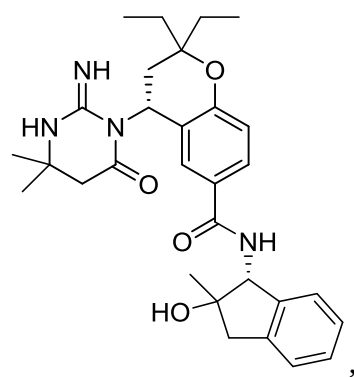
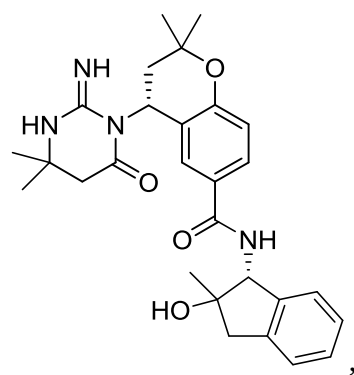
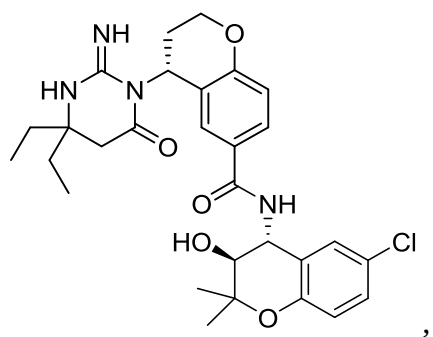
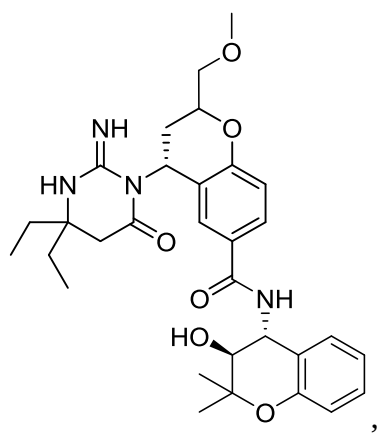
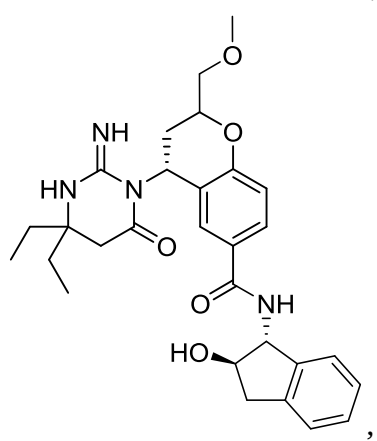
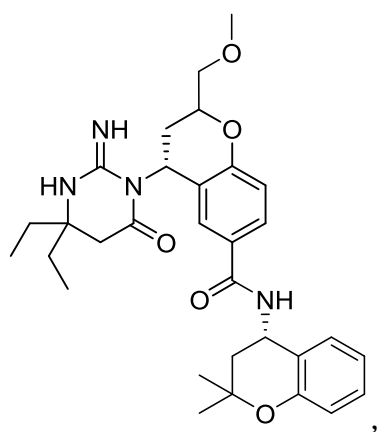
27. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

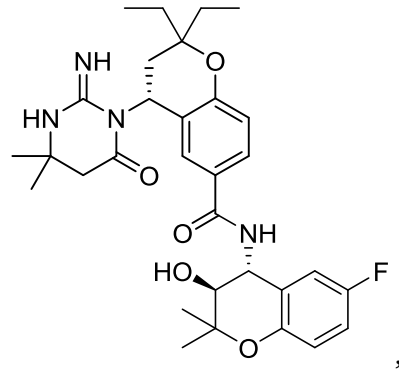
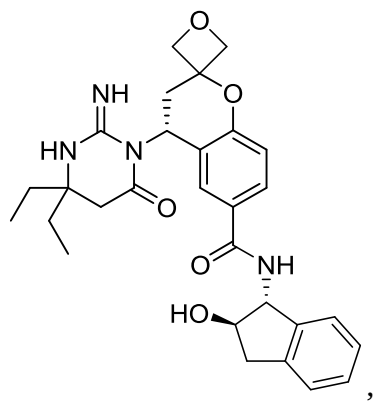
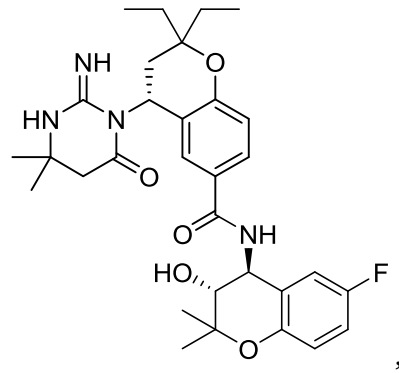
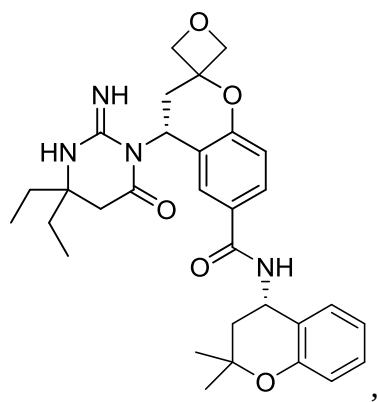
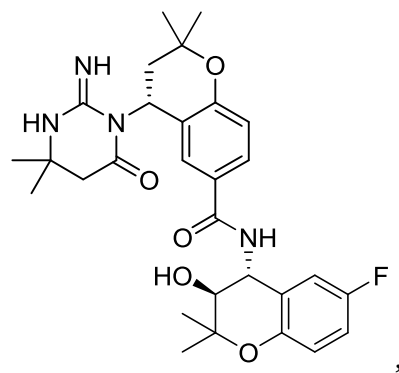
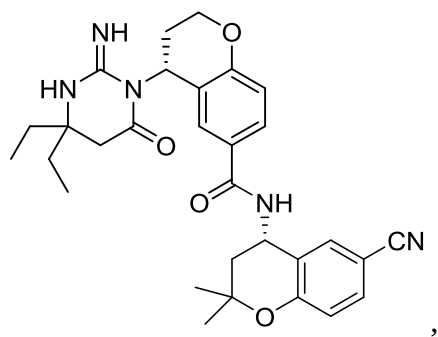
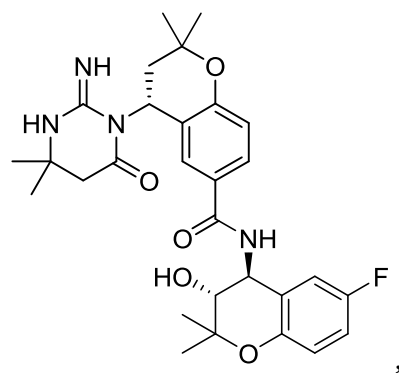
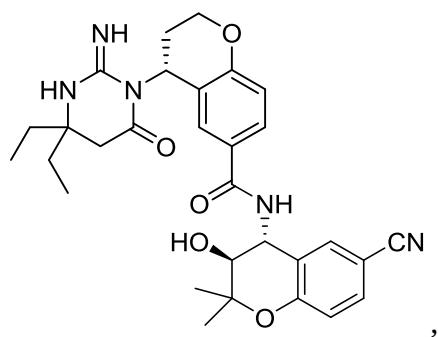


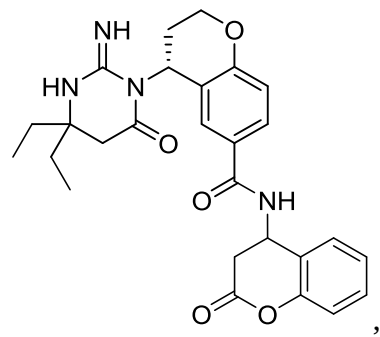
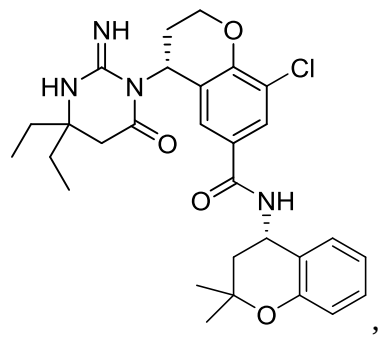
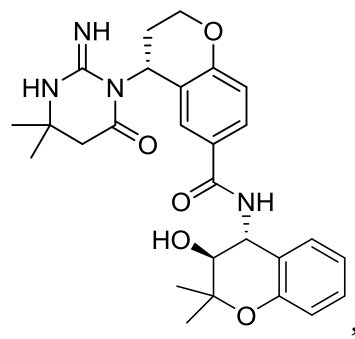
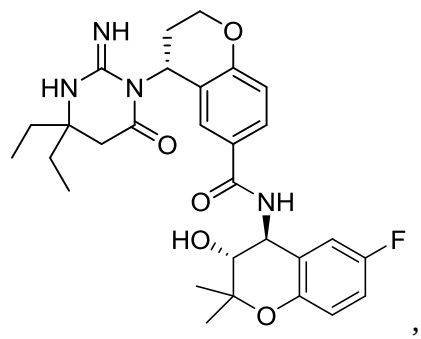
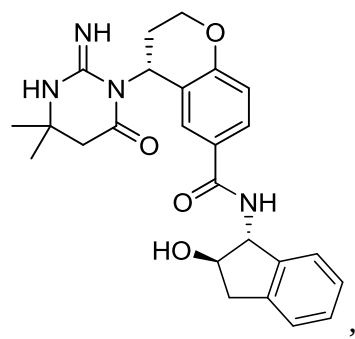
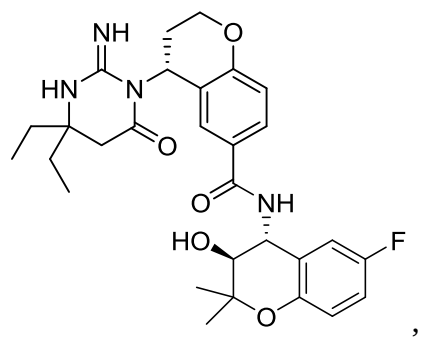


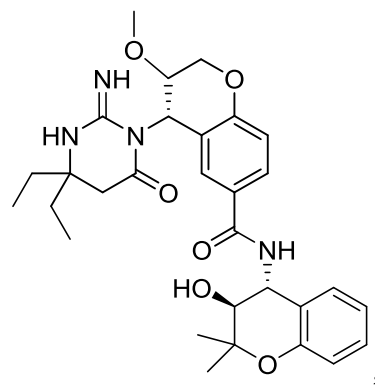
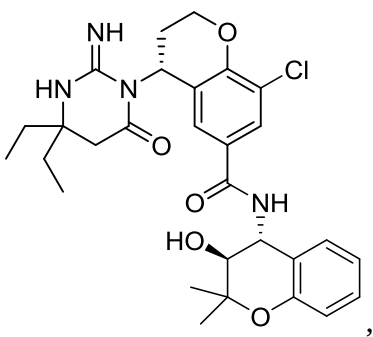
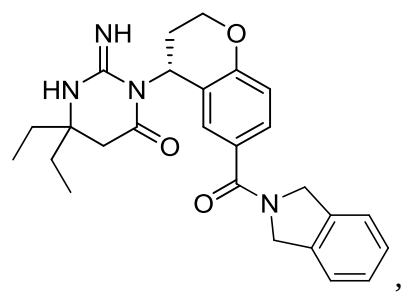
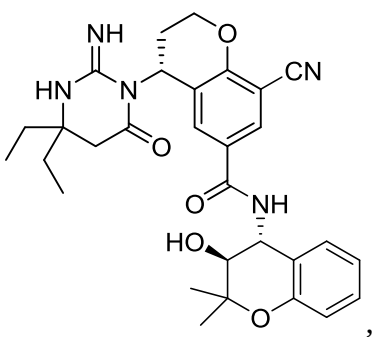
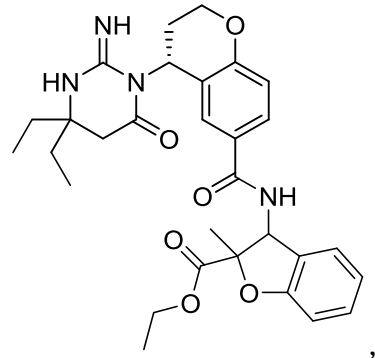
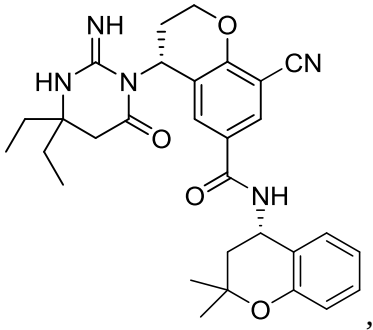
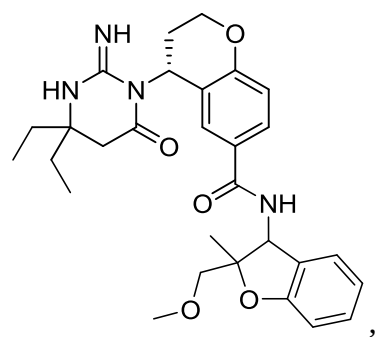
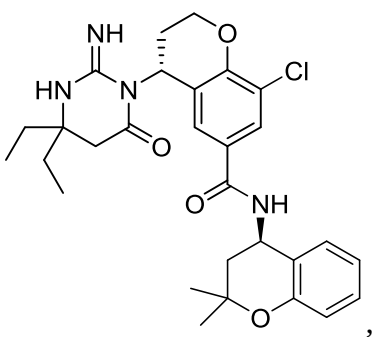


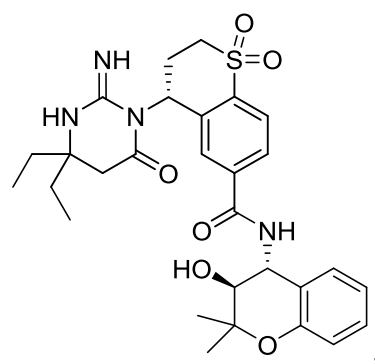
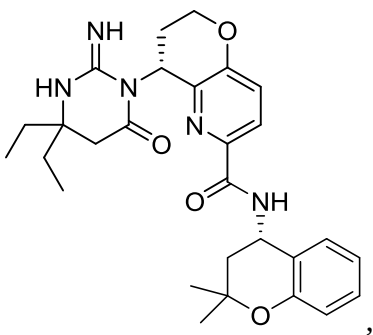
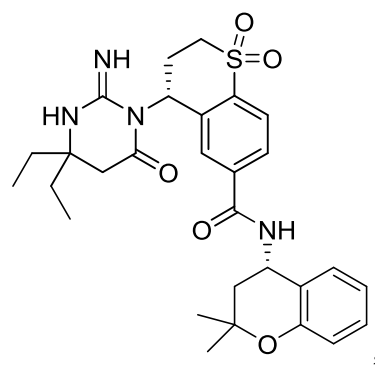
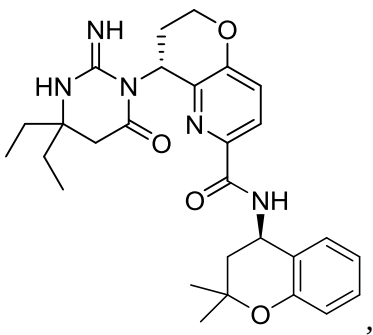
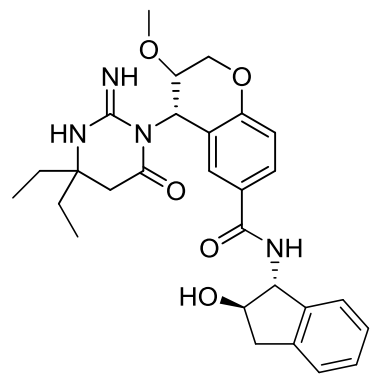
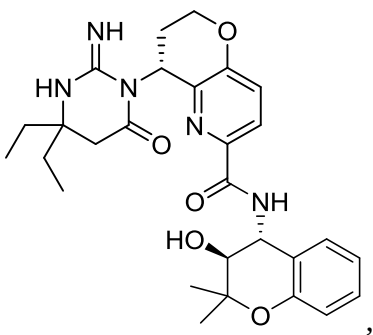
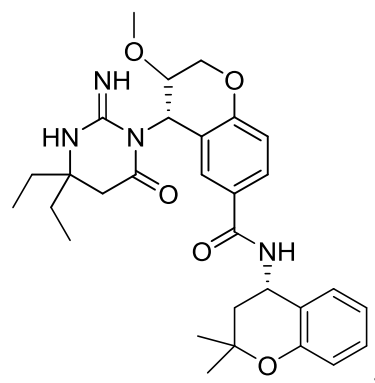
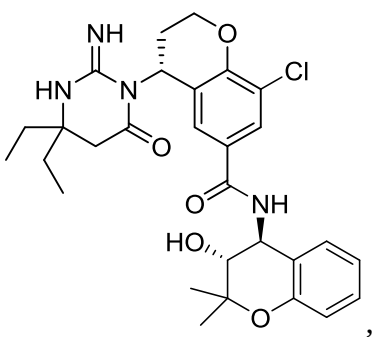


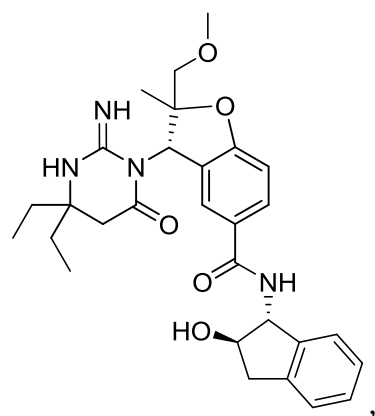
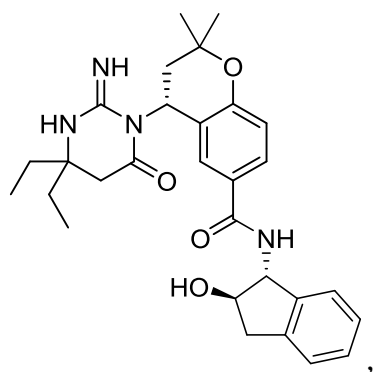
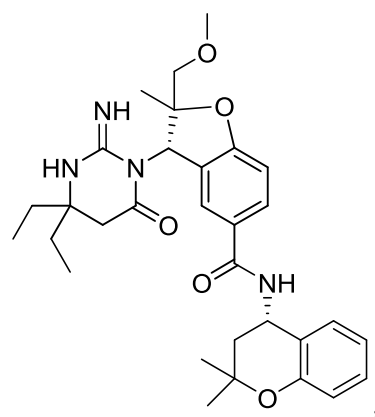
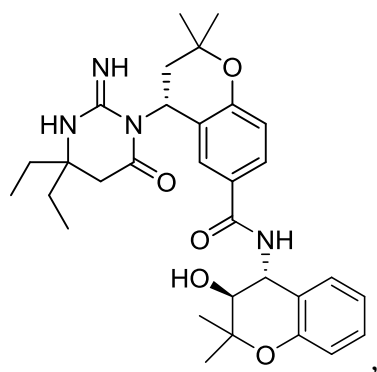
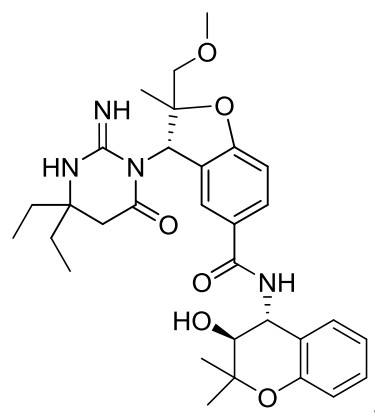
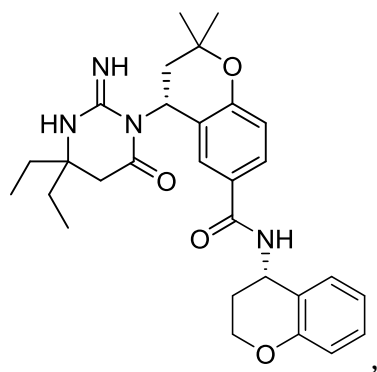
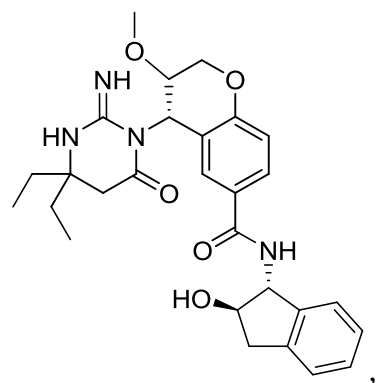
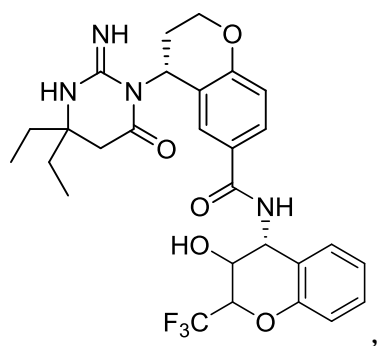


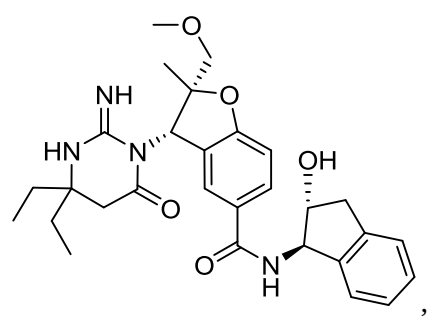
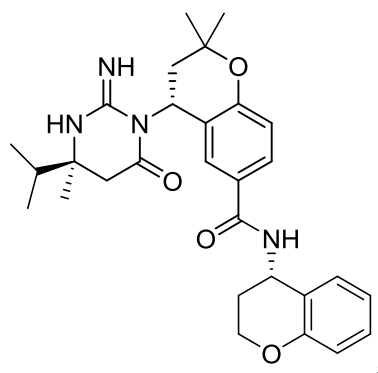
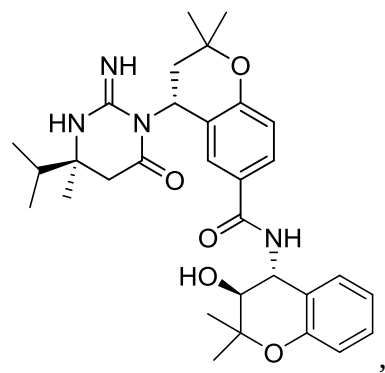
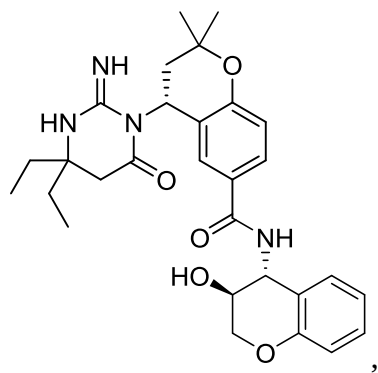
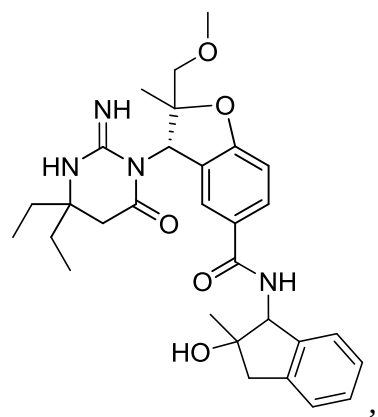
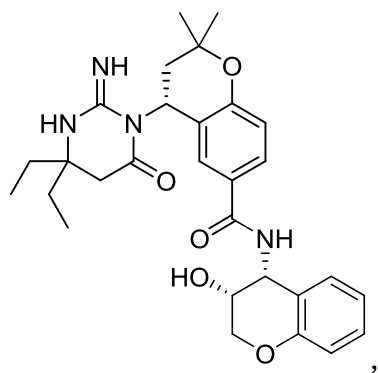


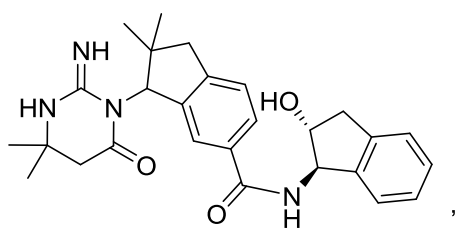
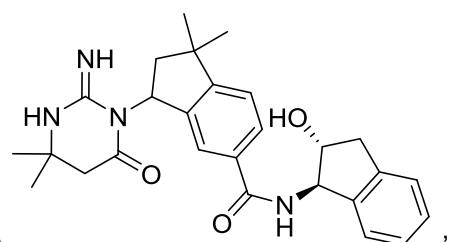
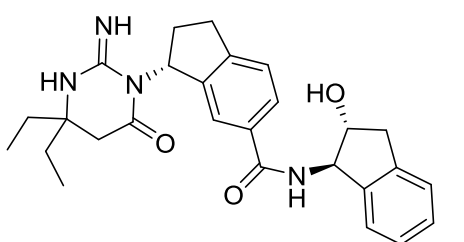
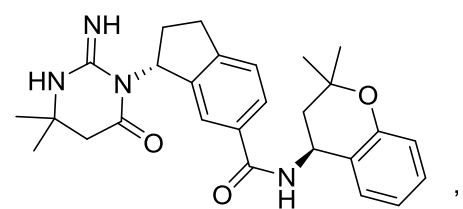
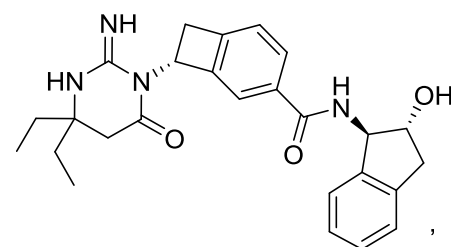
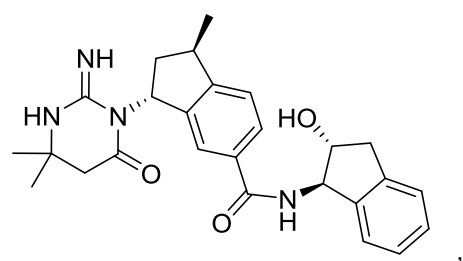
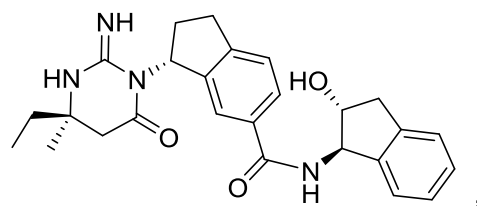
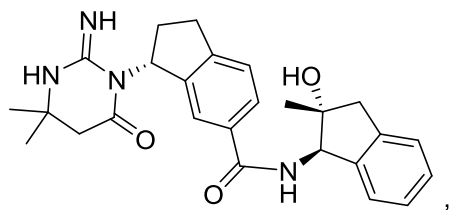
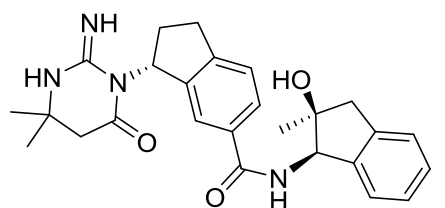
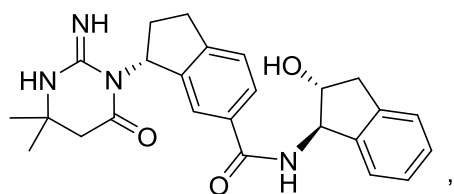


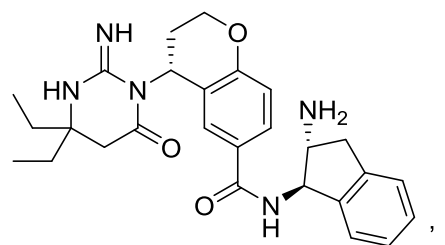
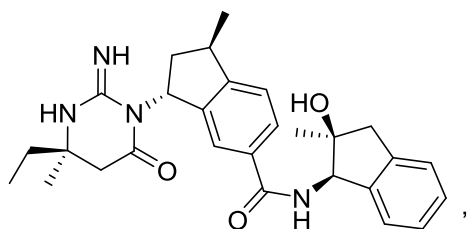
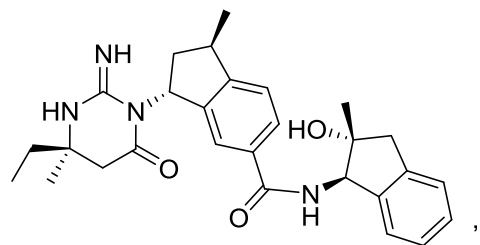
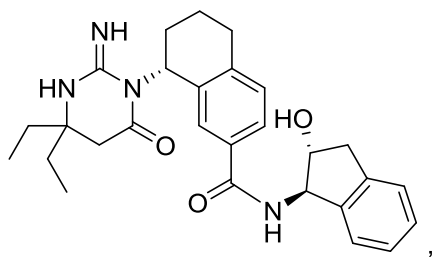
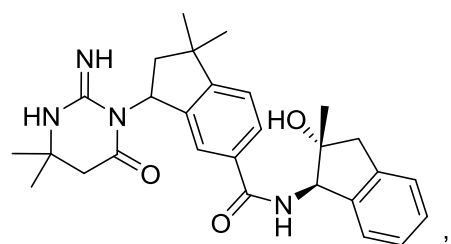
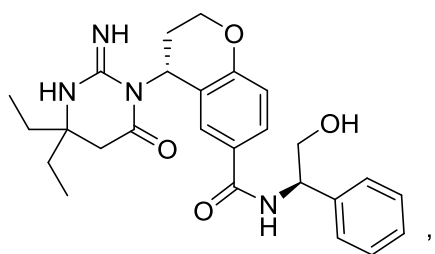
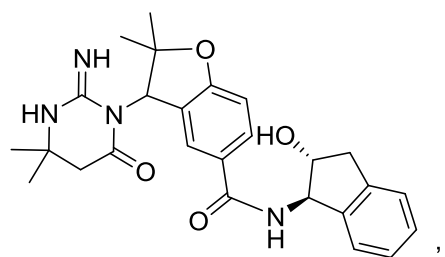
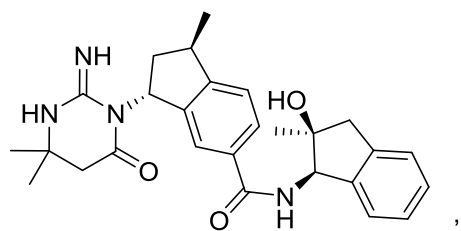
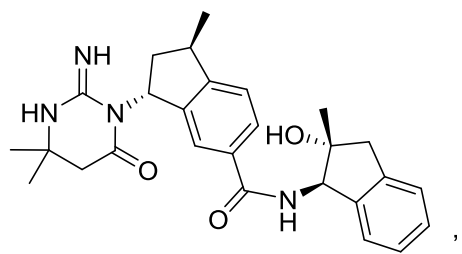
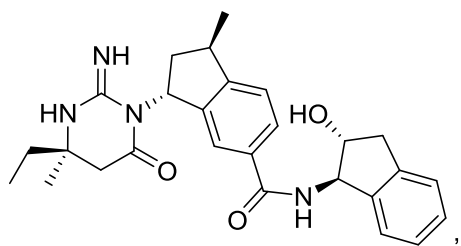


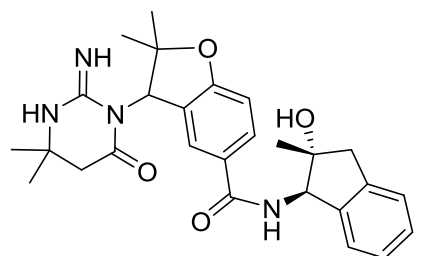
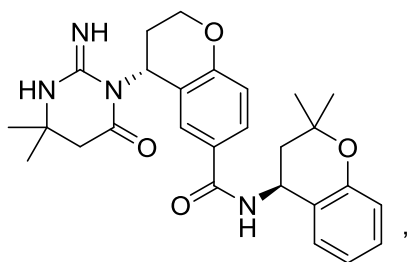
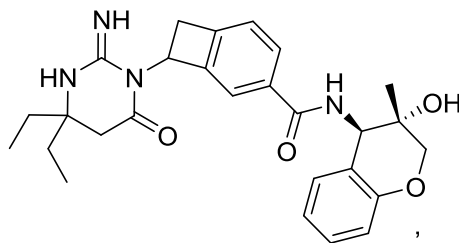
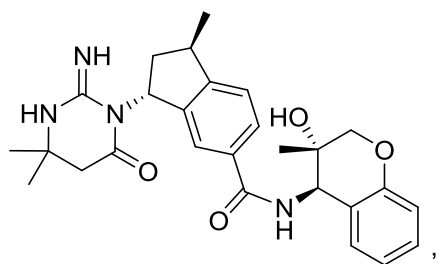
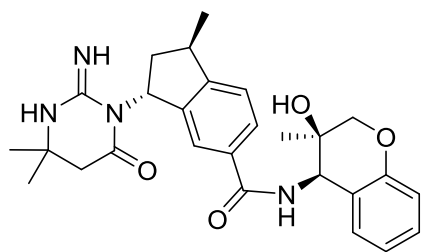
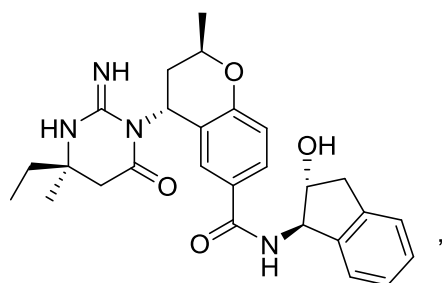
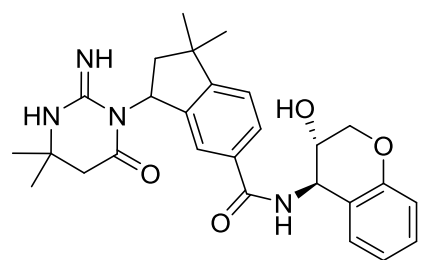
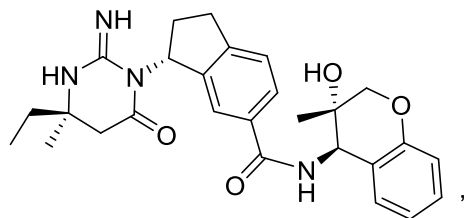
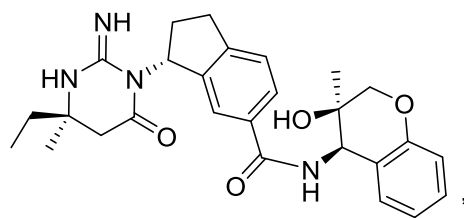
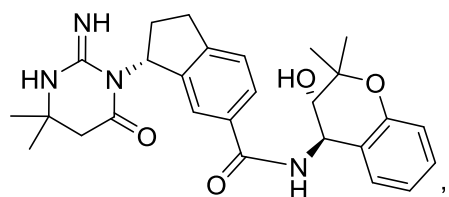


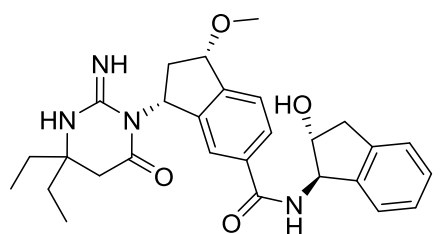
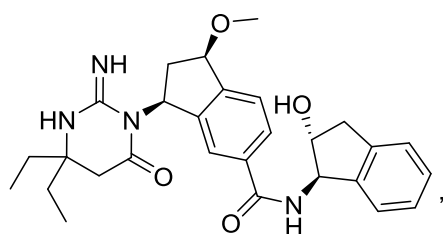
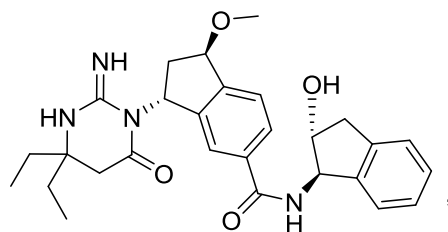
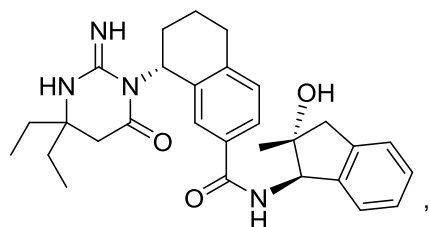
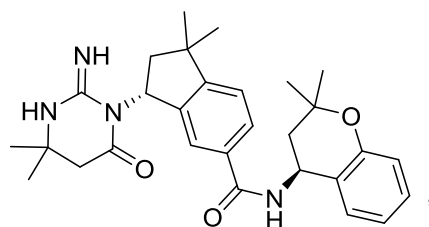
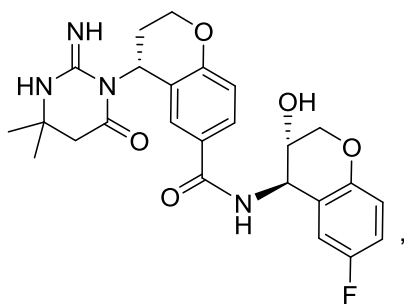
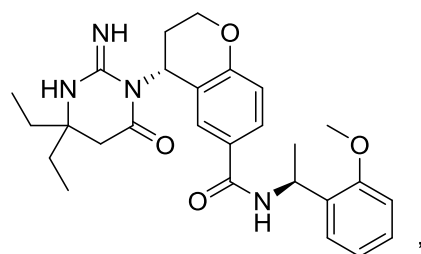
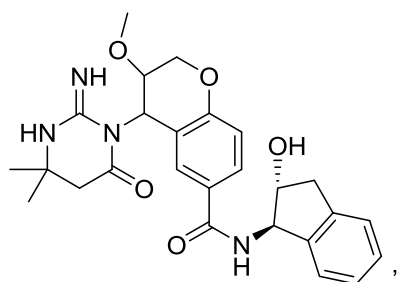
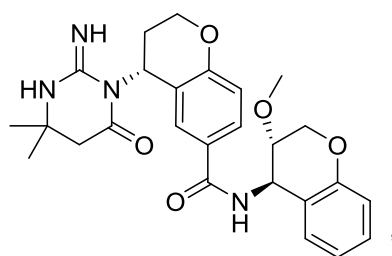


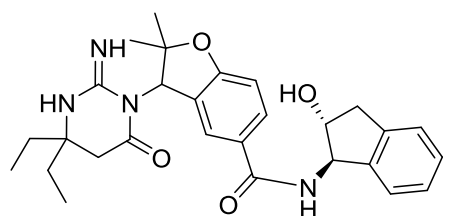
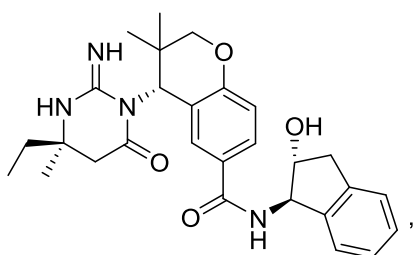
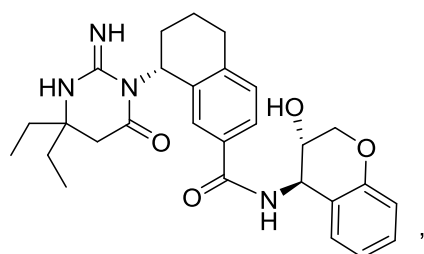
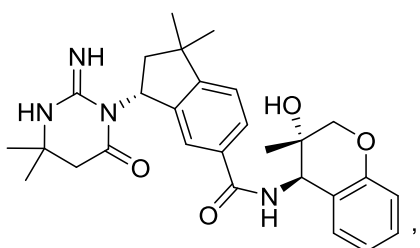
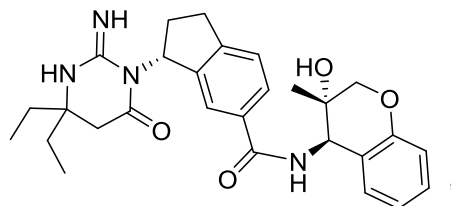
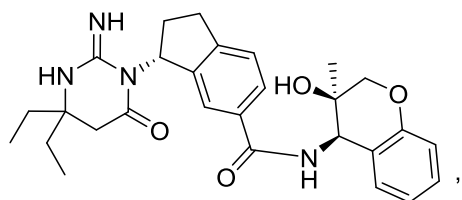
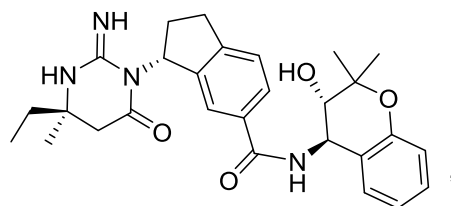
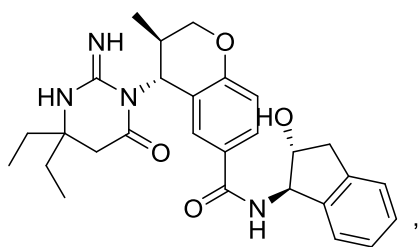
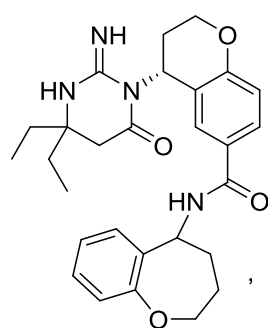


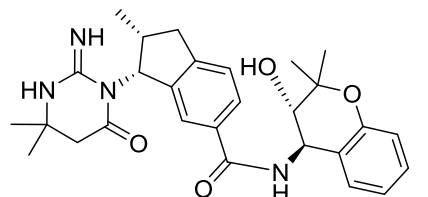
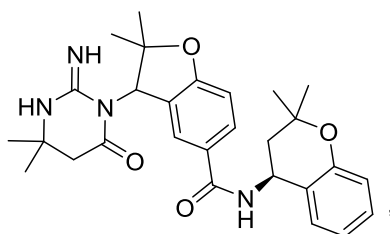
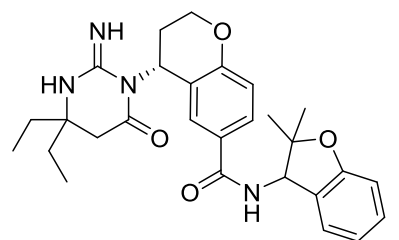
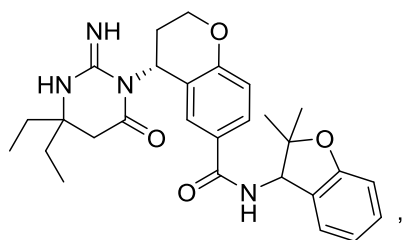
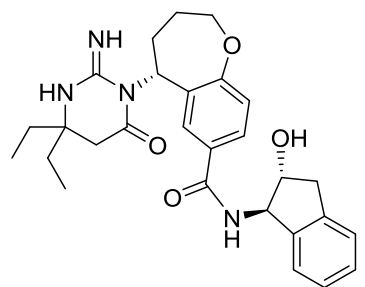
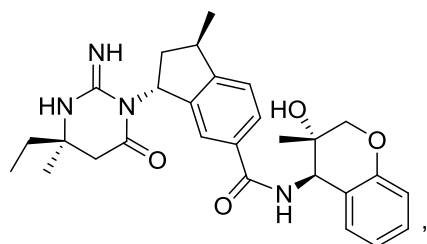
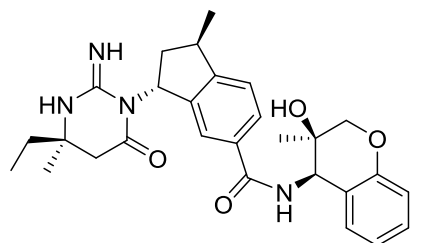
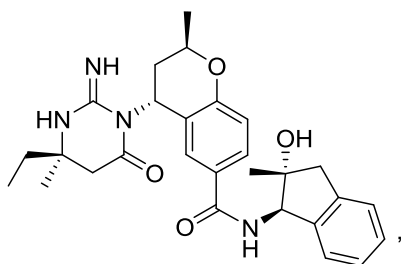
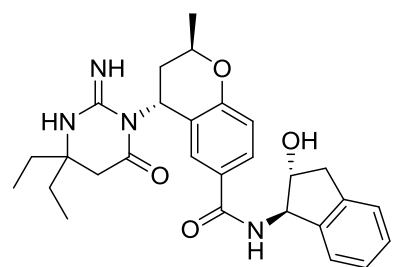


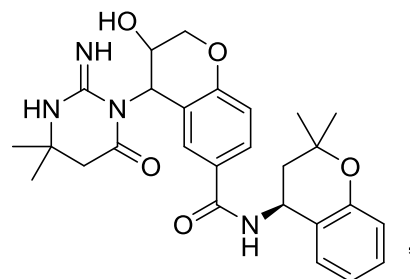
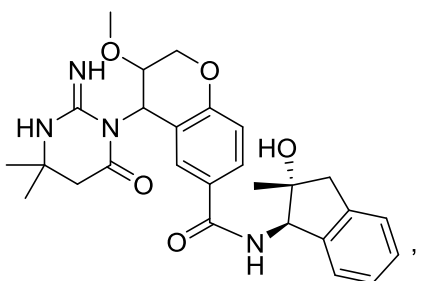
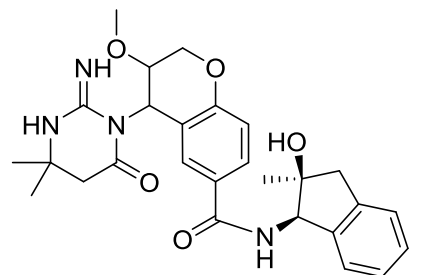
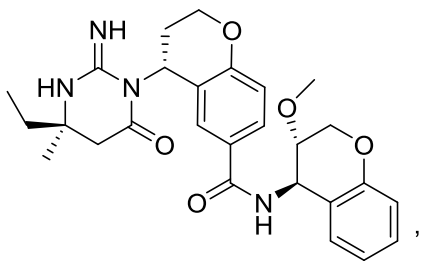
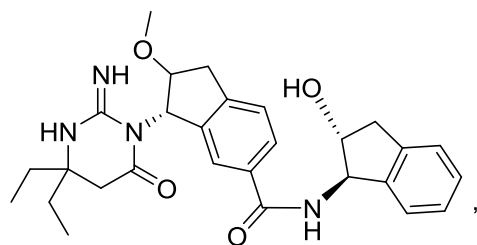
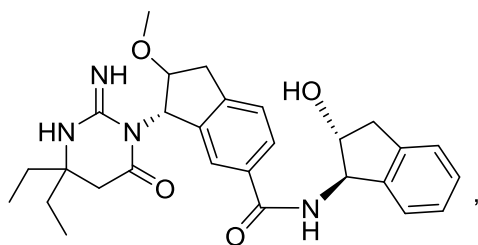
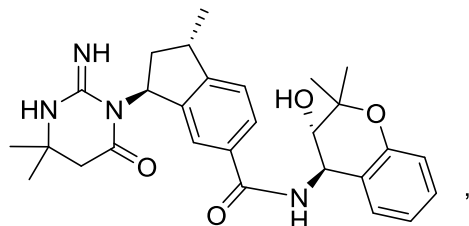
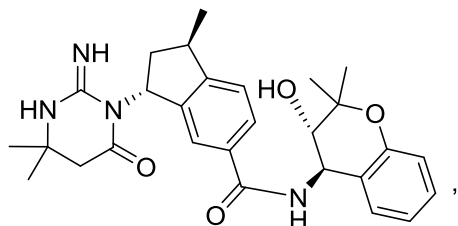
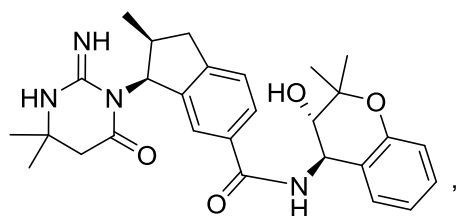
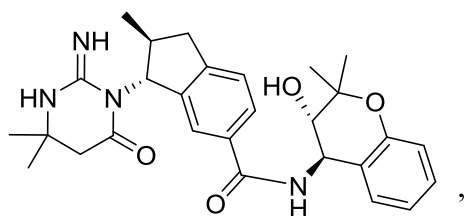


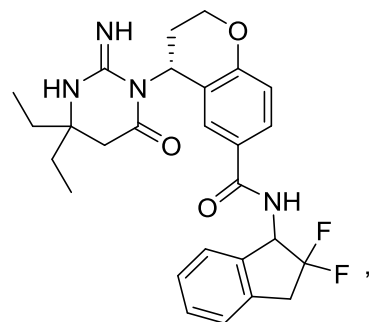
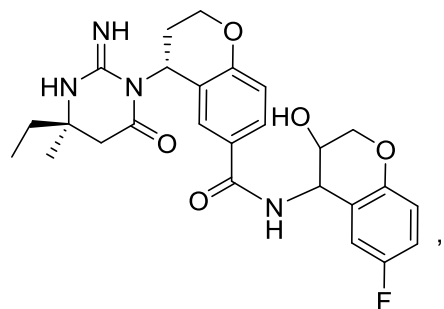
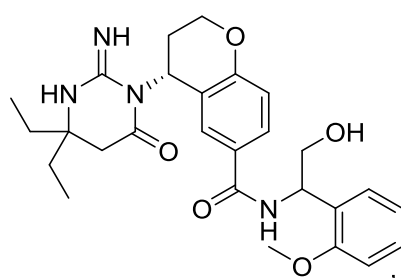
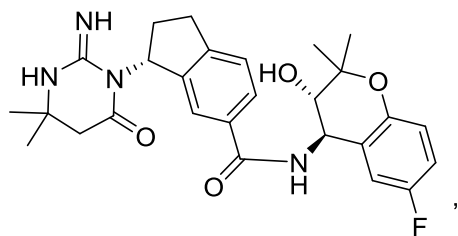
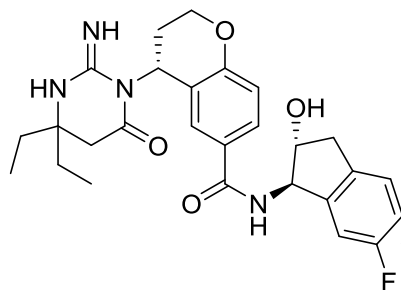
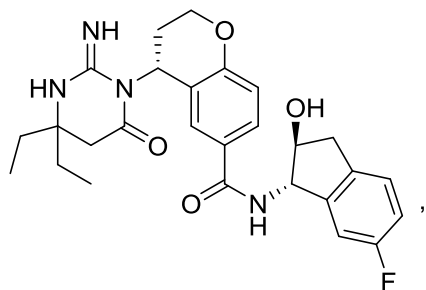
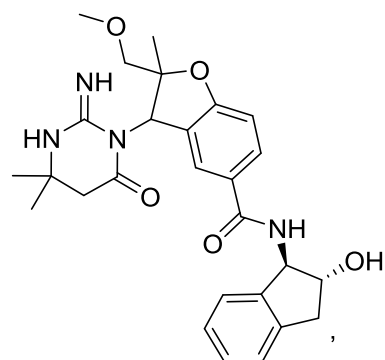
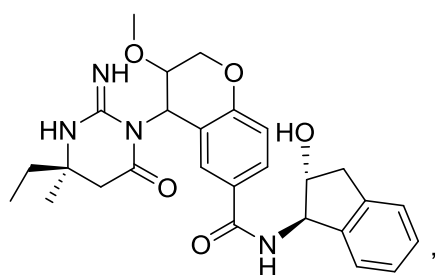


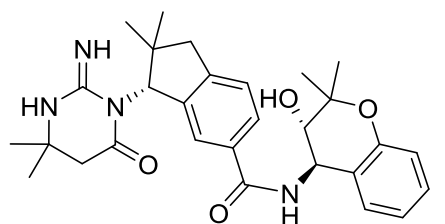
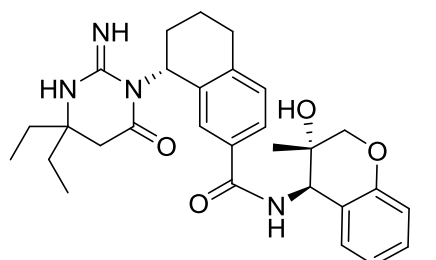
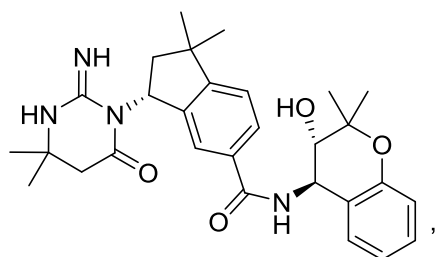
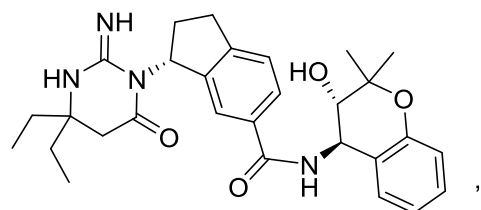
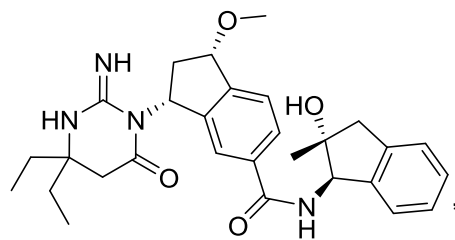
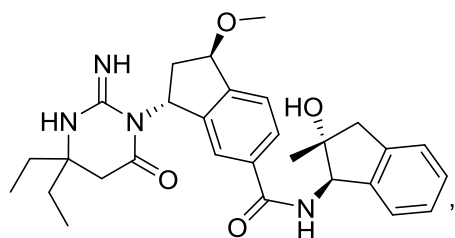
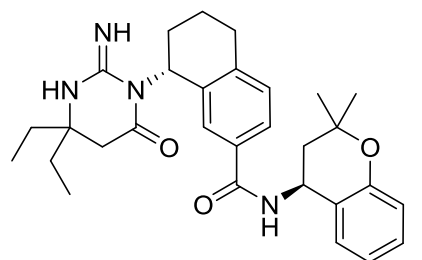
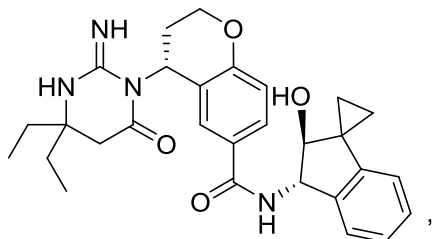
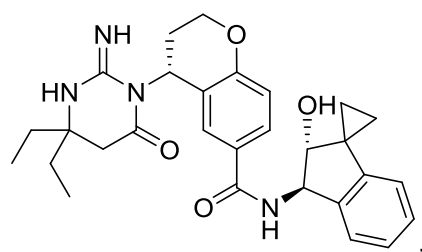
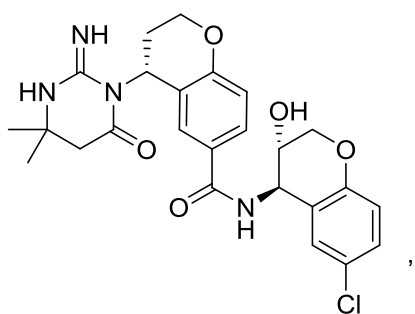


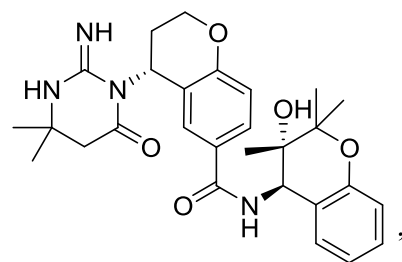
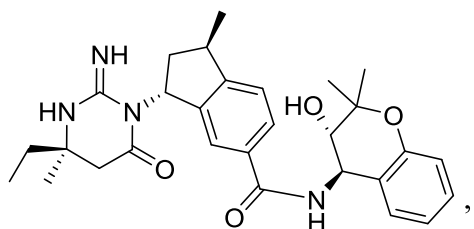
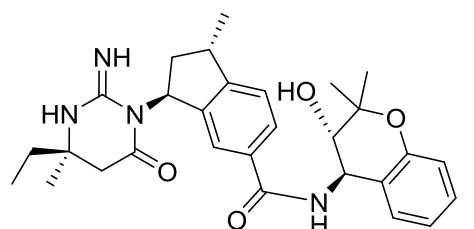
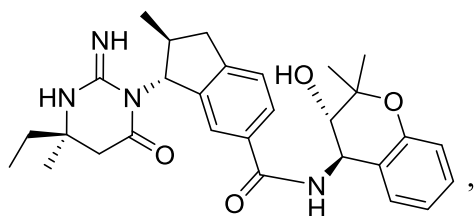
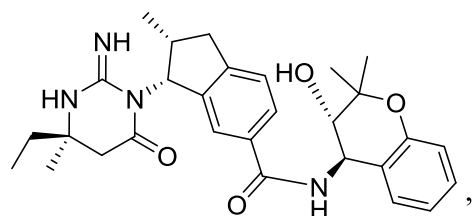
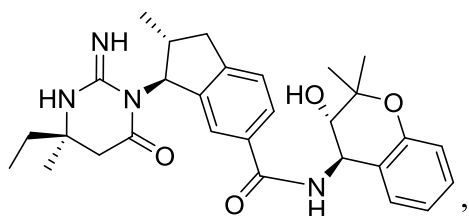
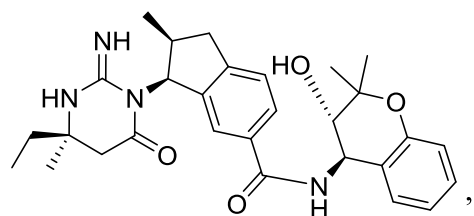
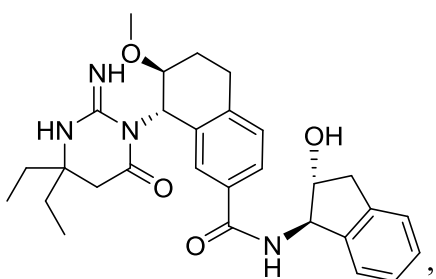
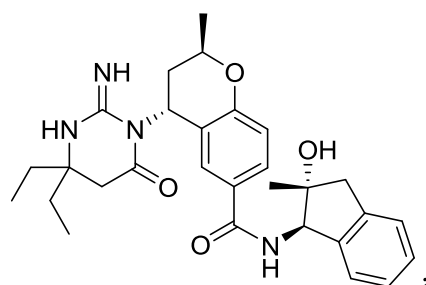


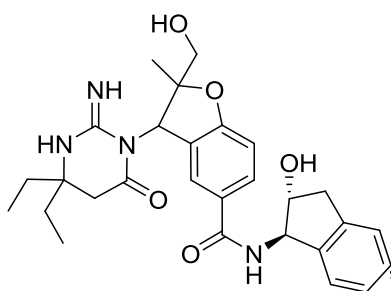
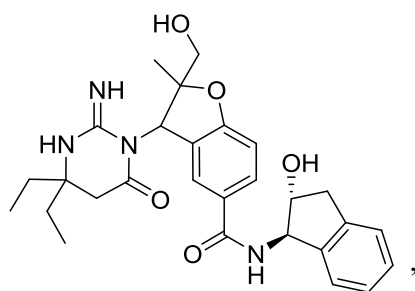
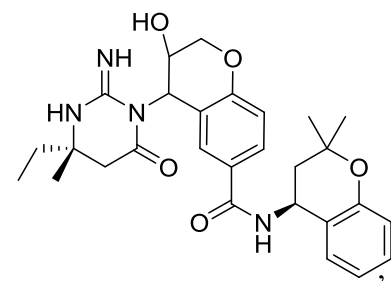
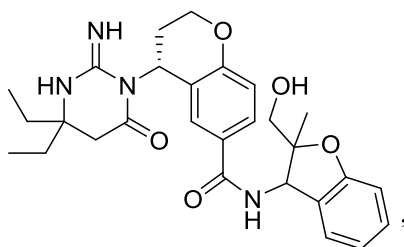
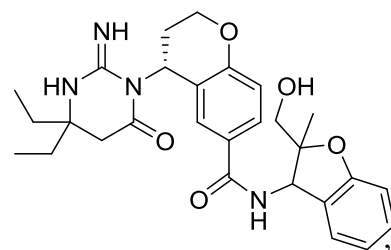
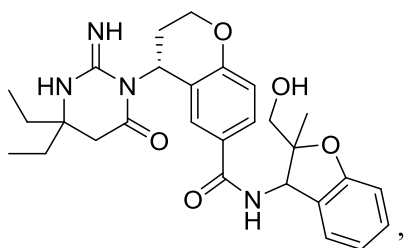
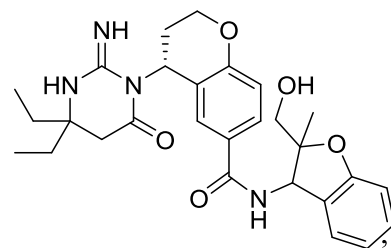
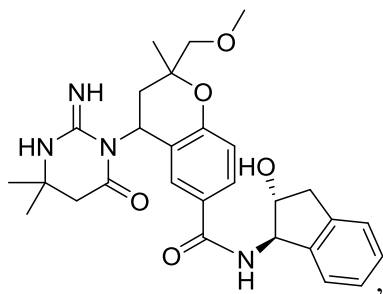
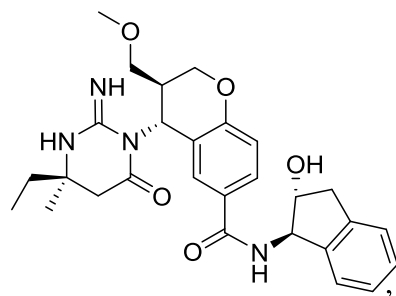
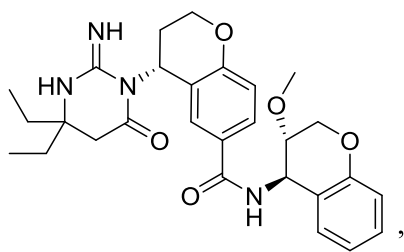


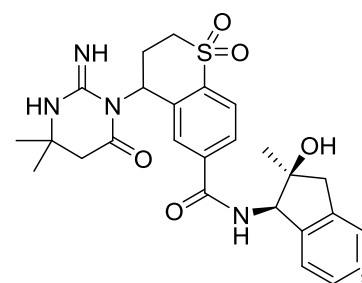
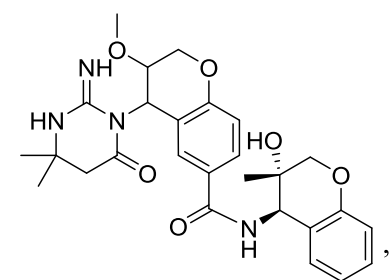
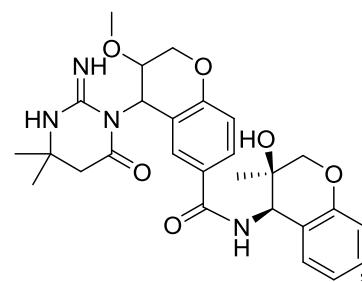
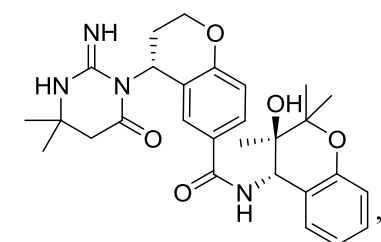
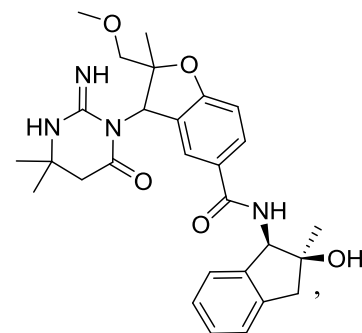
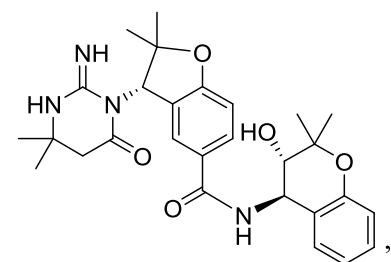
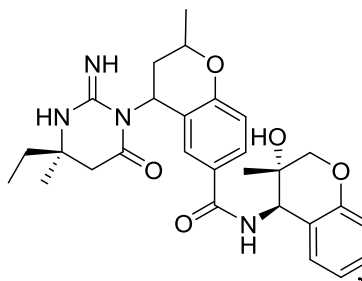
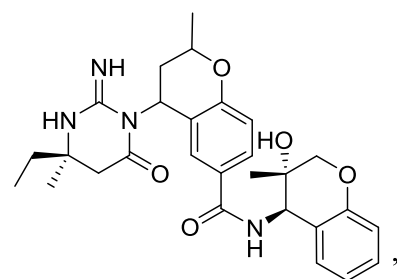
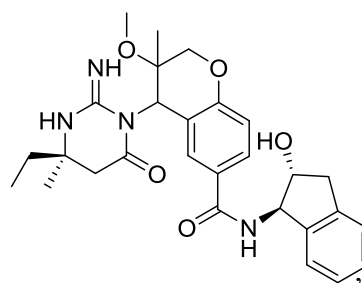
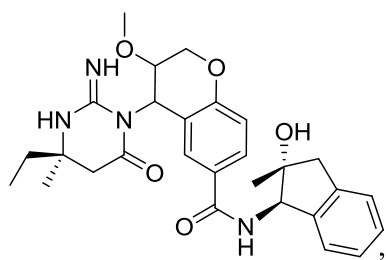


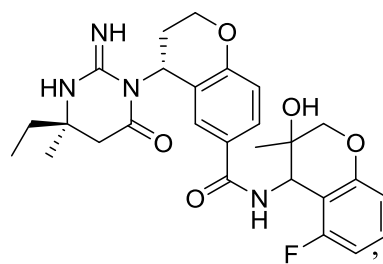
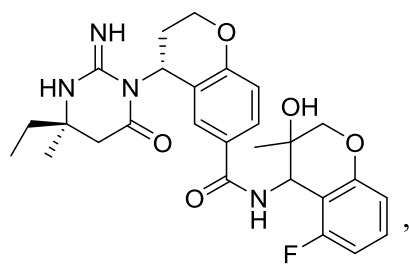
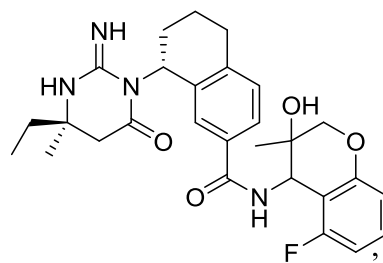
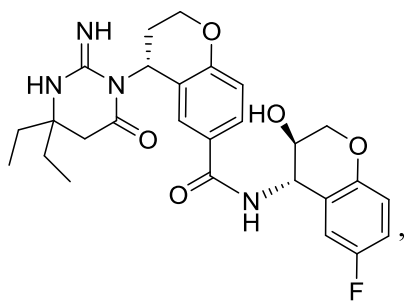
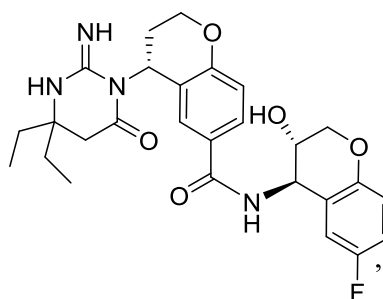
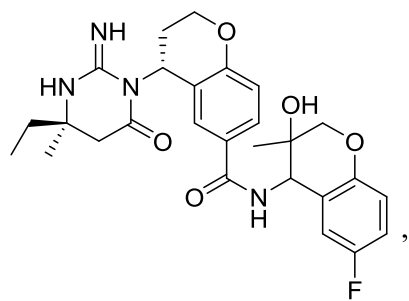
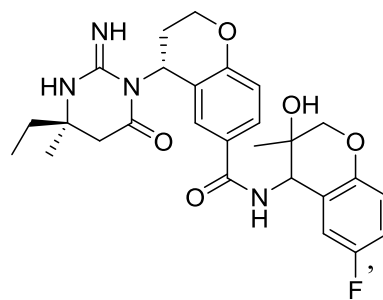
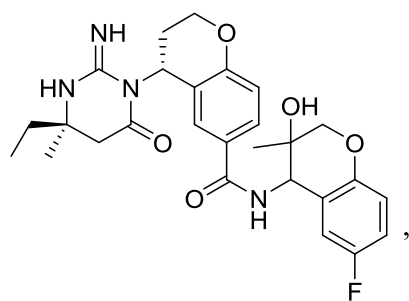
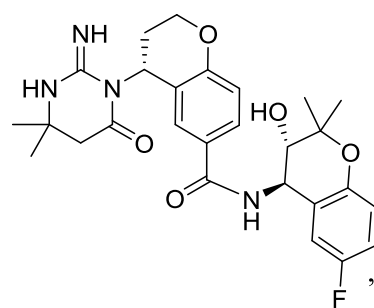
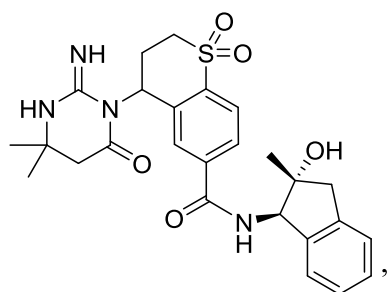


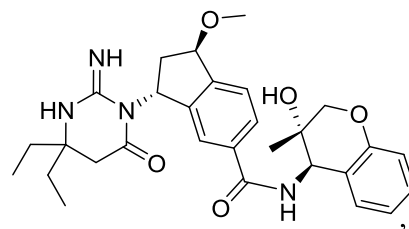
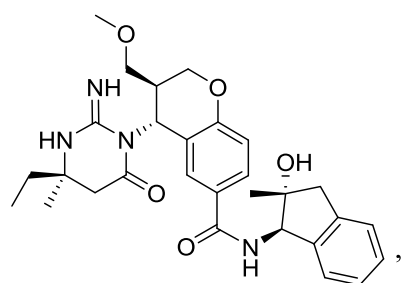
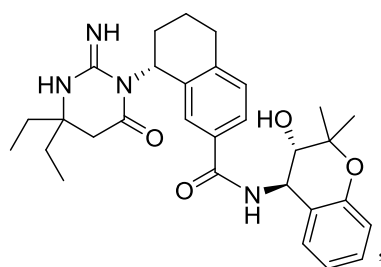
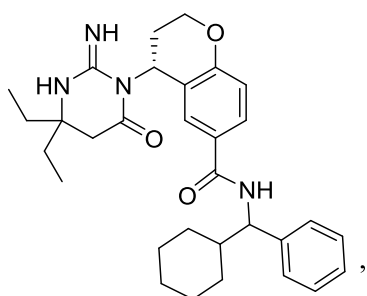
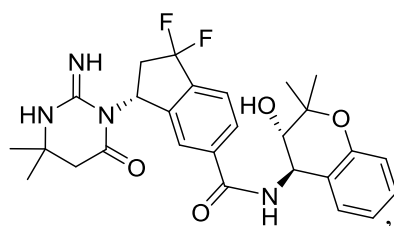
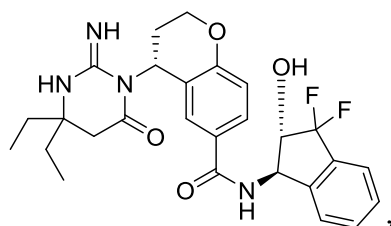
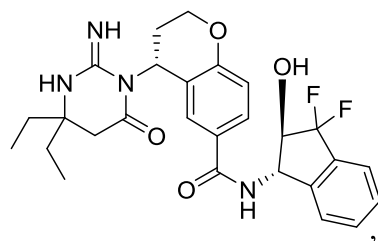
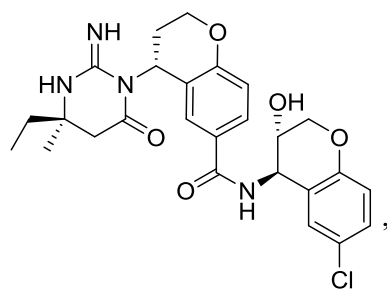
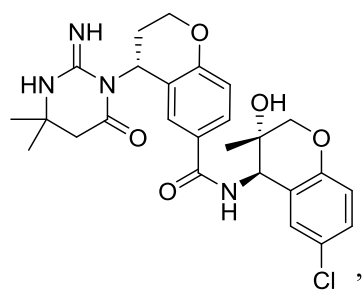
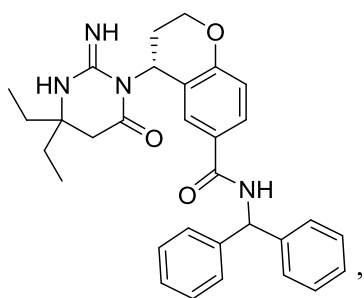


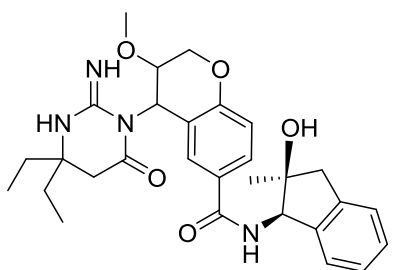
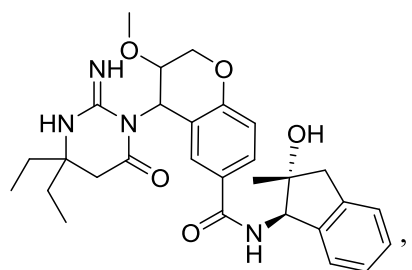
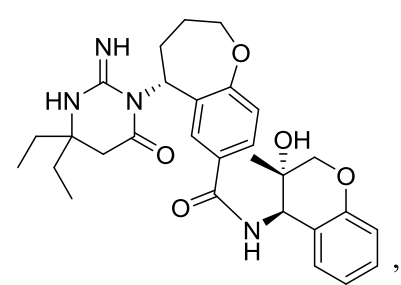
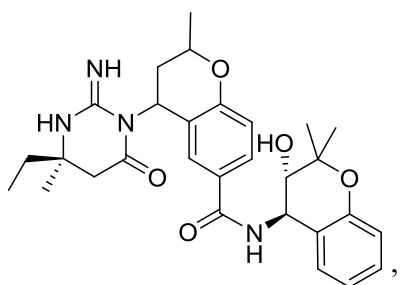
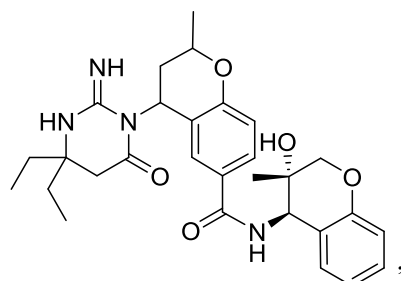
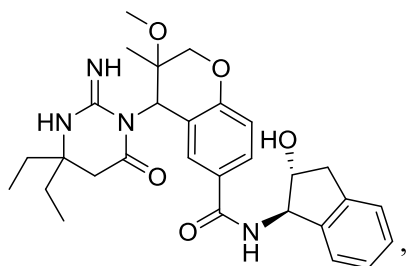
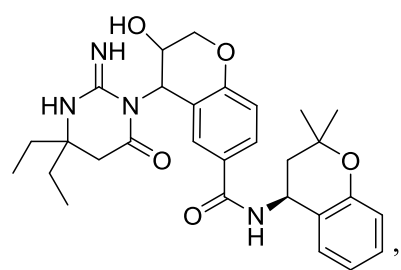
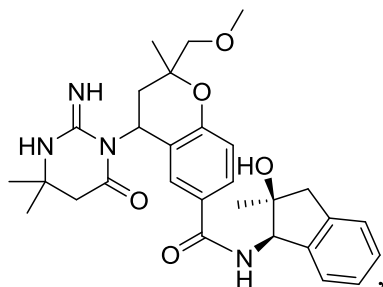
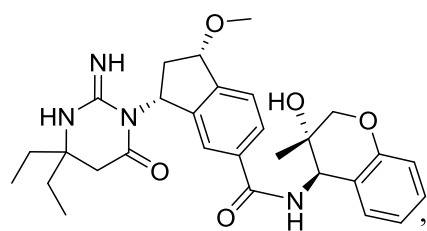
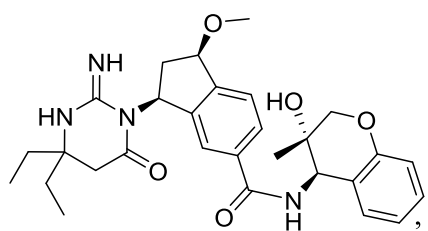


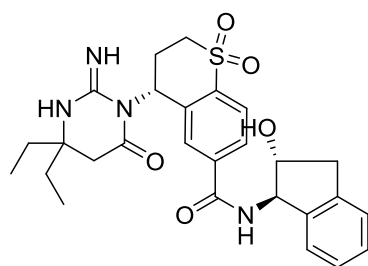
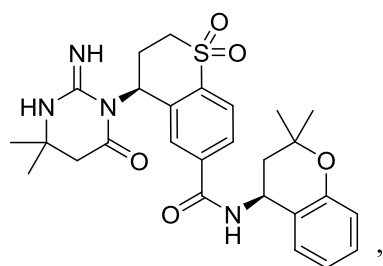
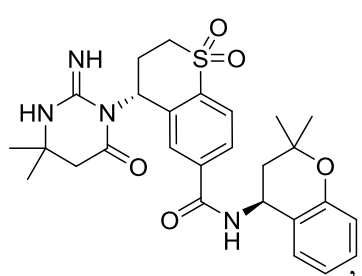
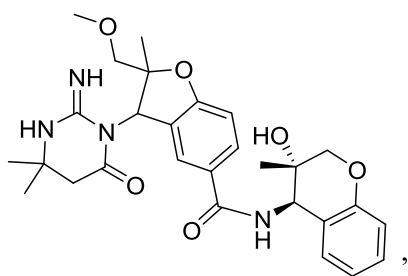
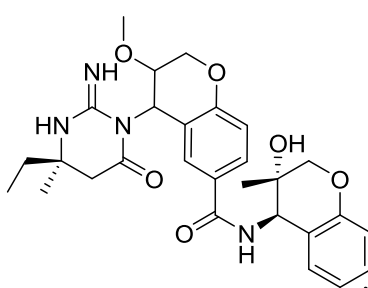
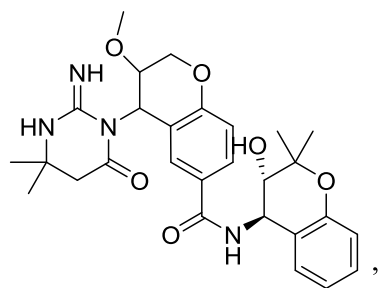
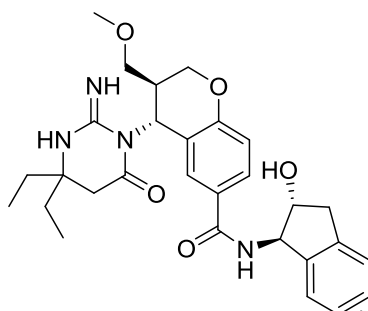
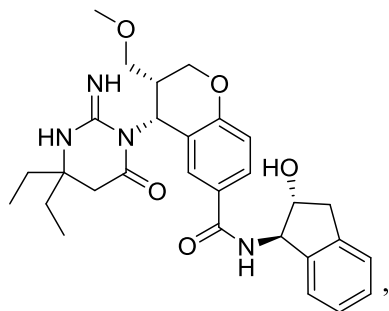
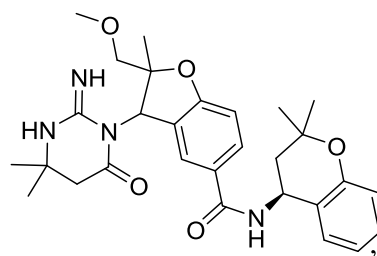
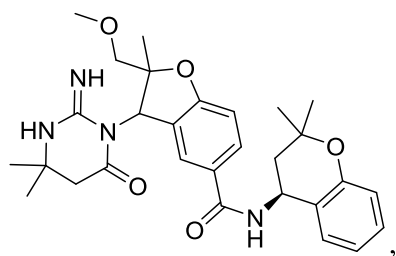


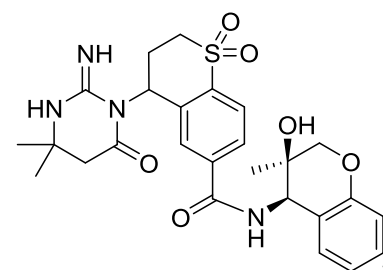
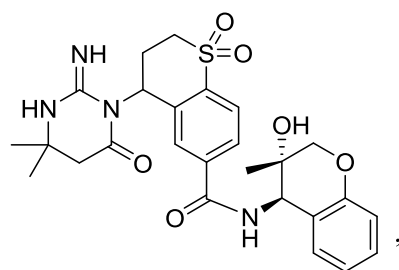
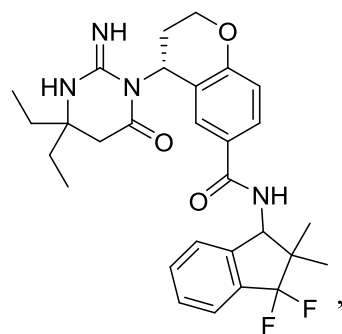
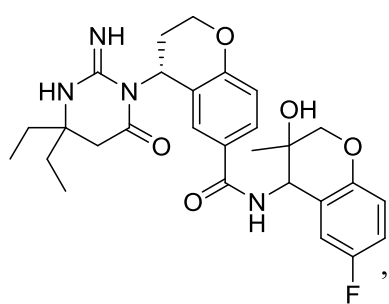
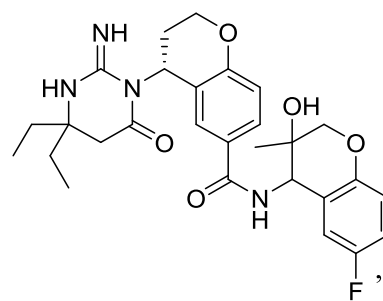
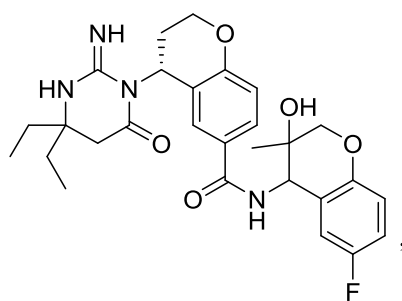
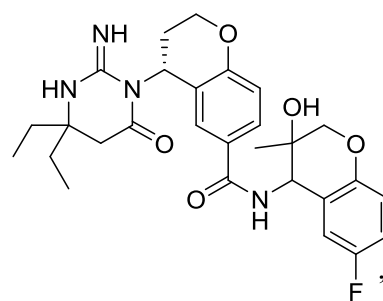
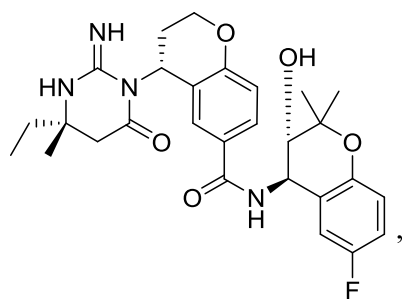
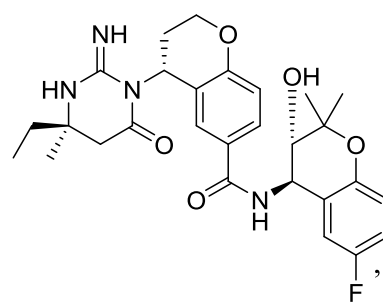
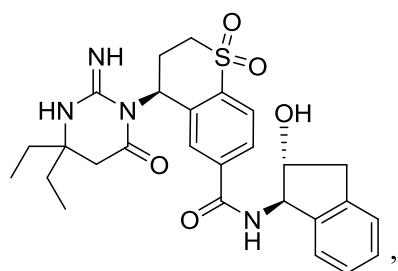


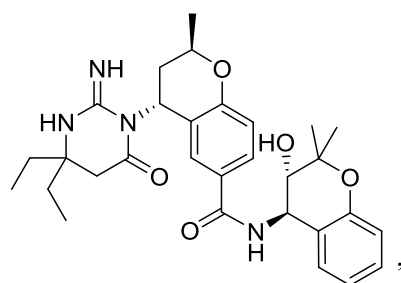
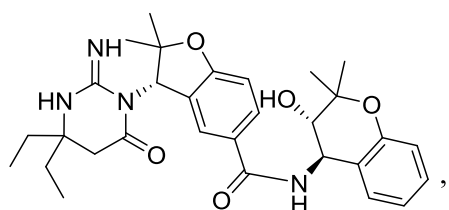
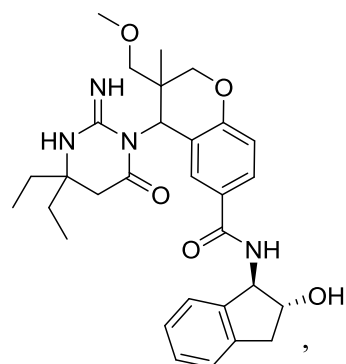
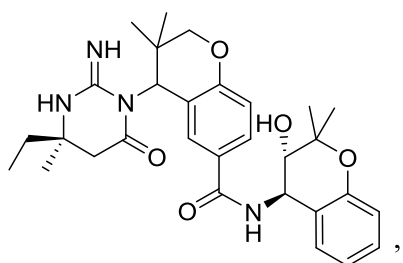
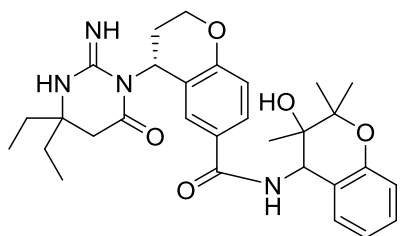
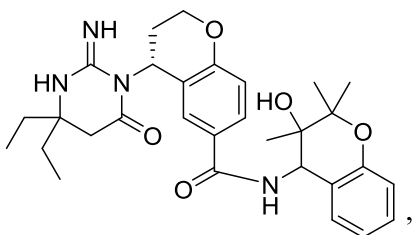
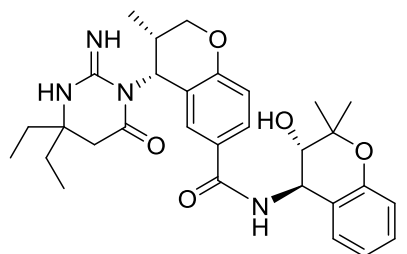
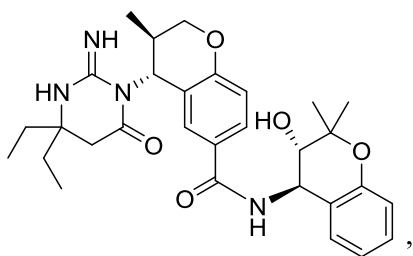
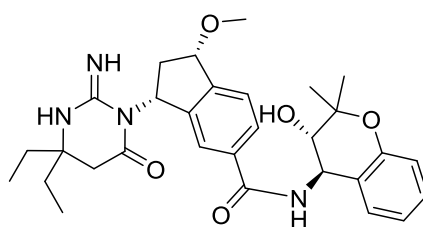
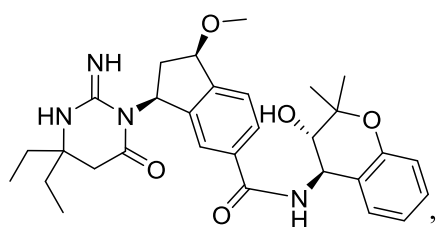


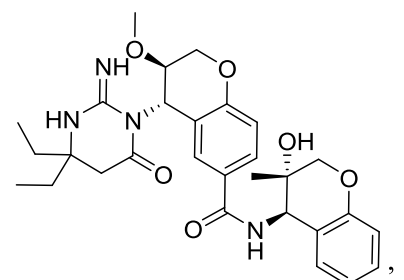
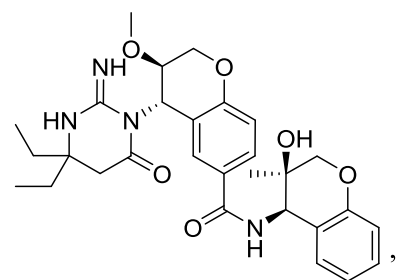
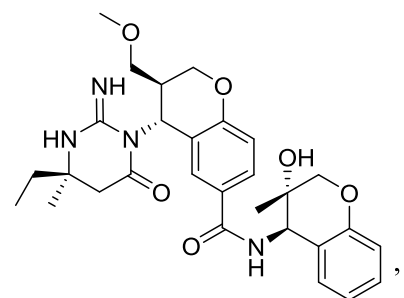
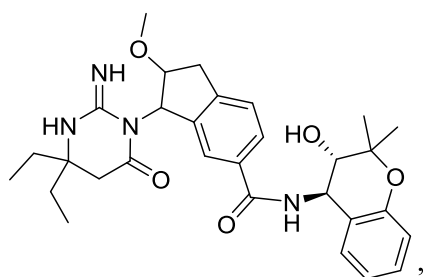
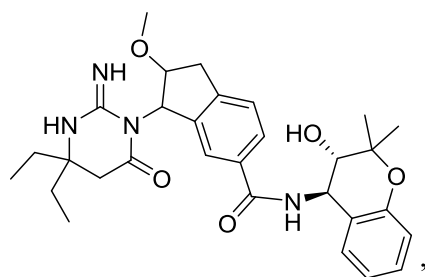
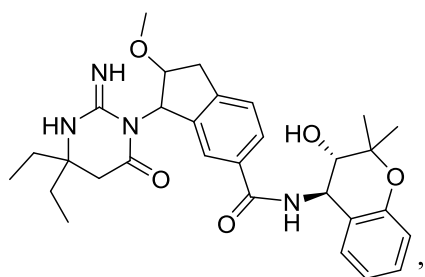
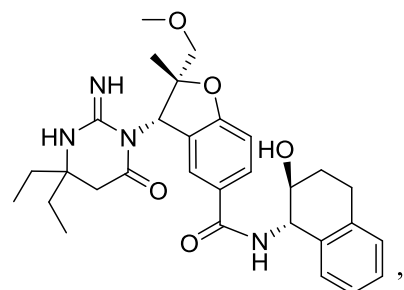
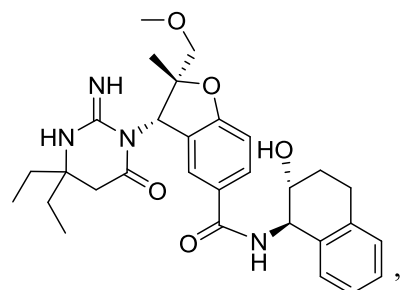
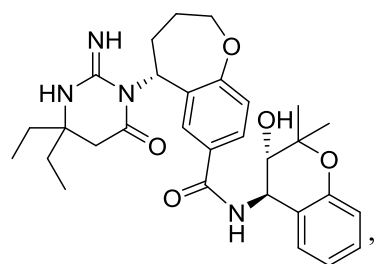
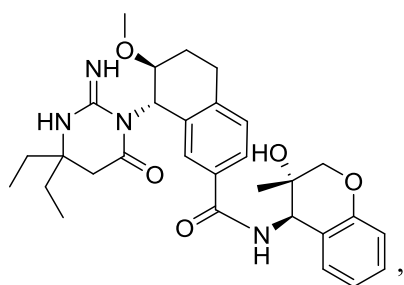


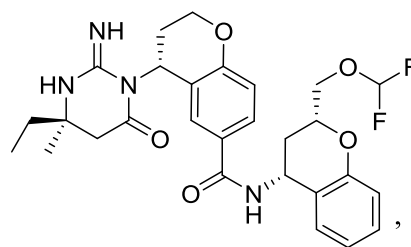
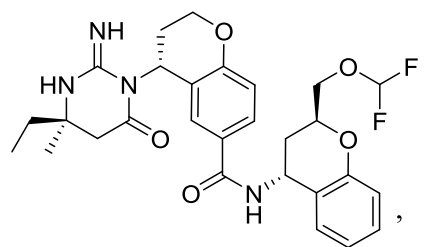
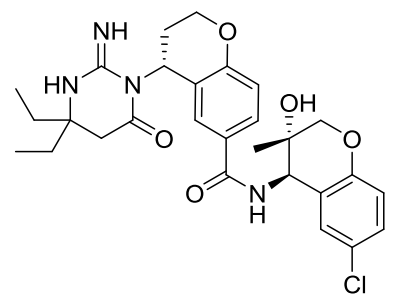
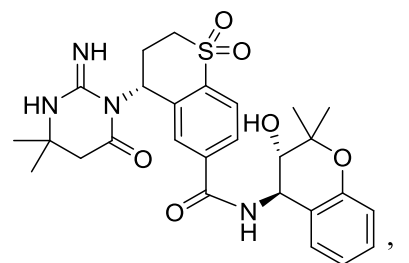
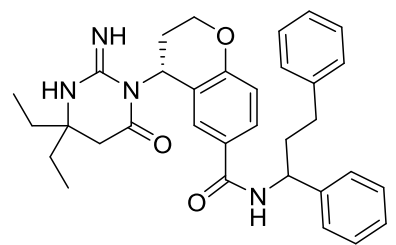
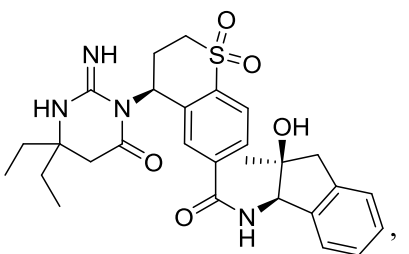
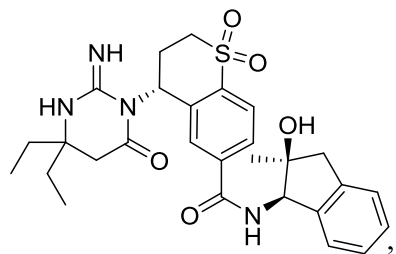
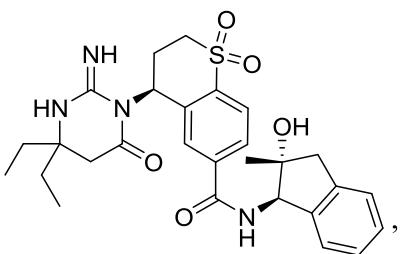
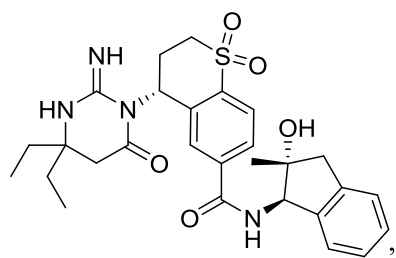
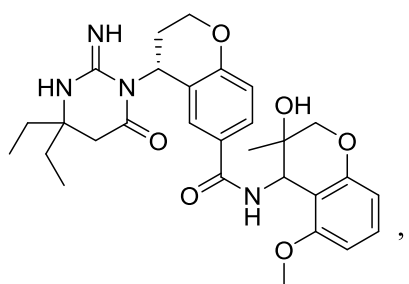


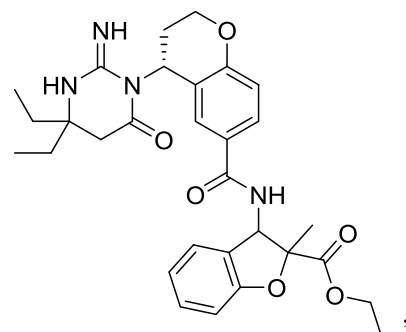
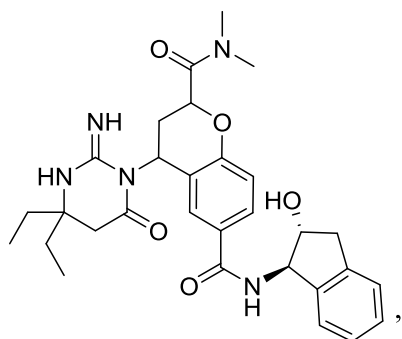
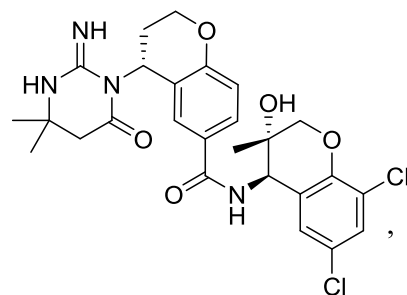
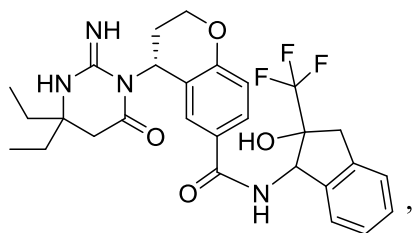
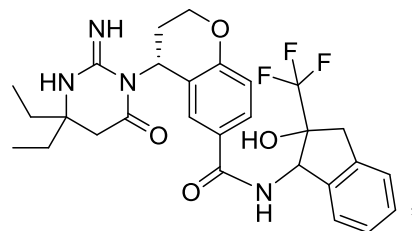
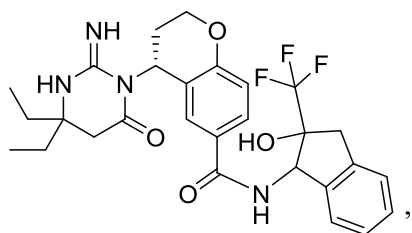
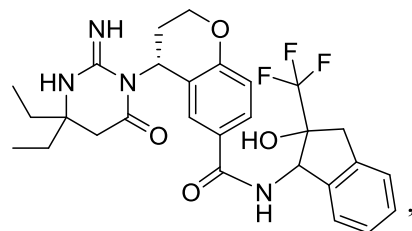
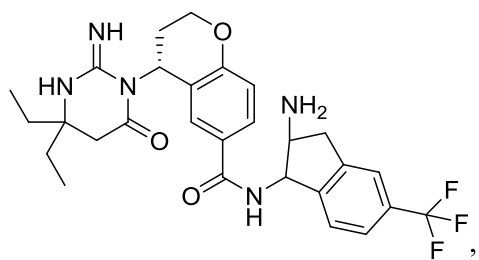
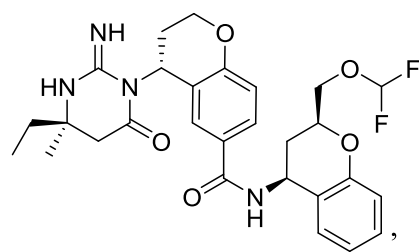


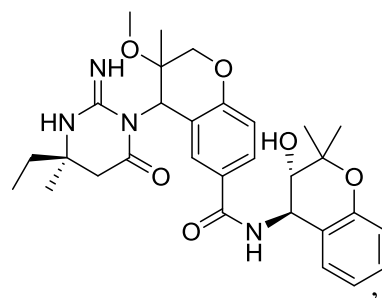
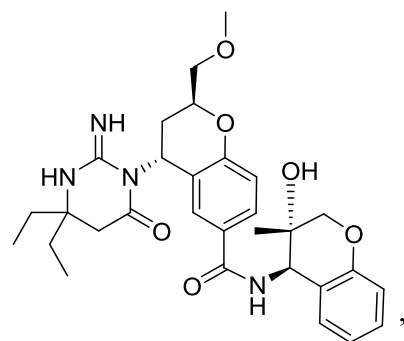
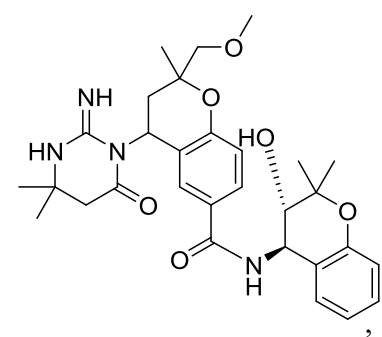
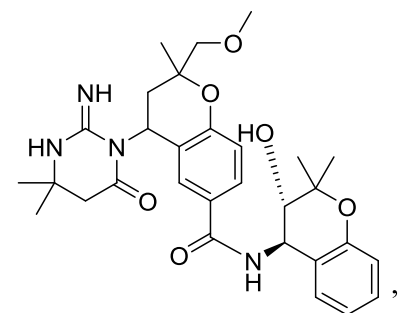
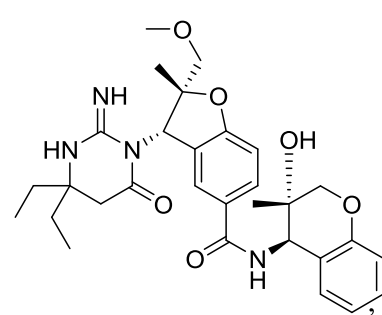
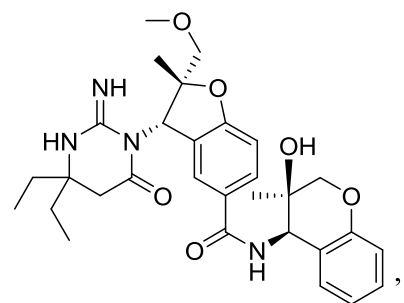
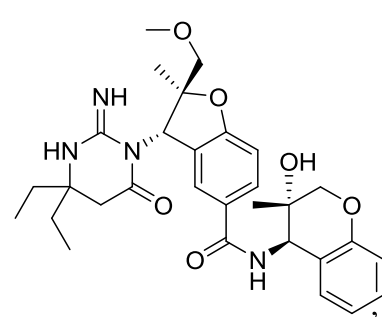
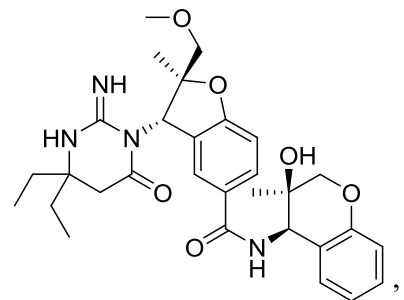
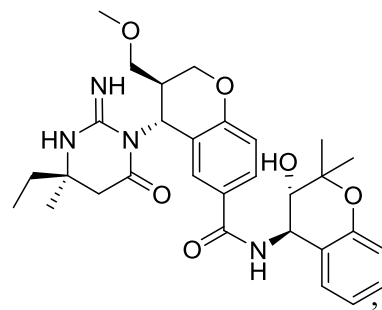
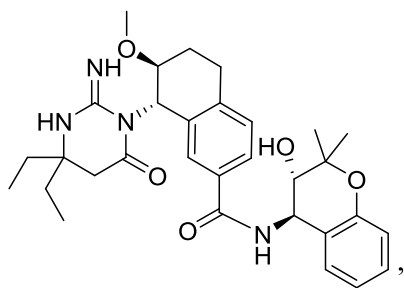


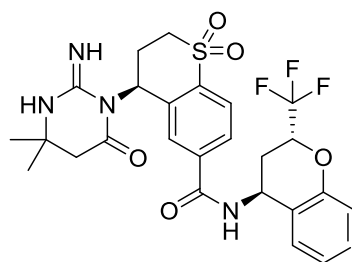
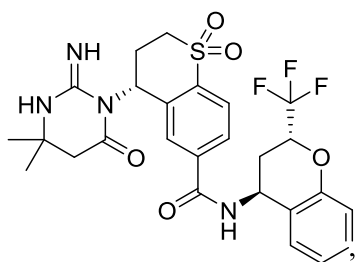
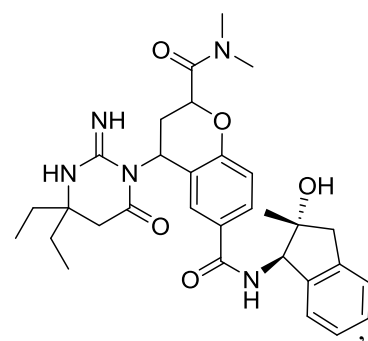
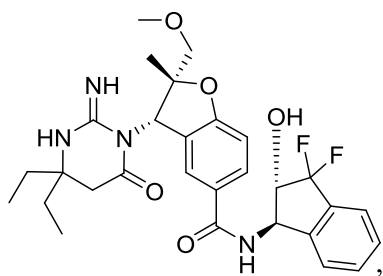
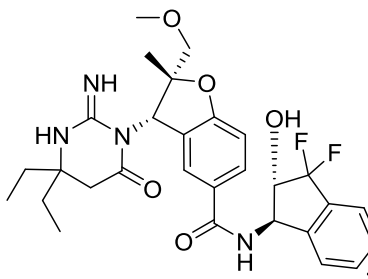
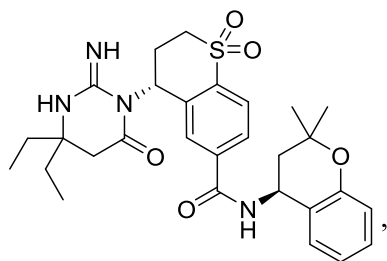
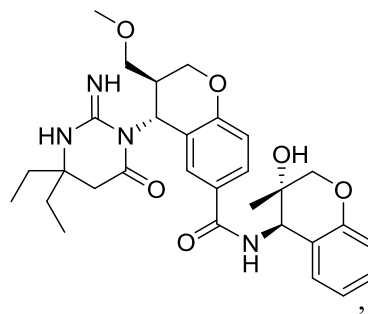
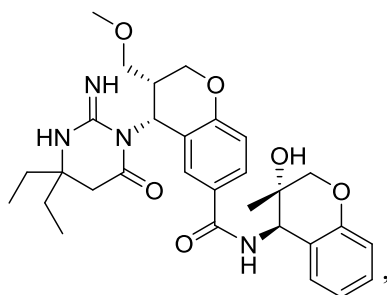
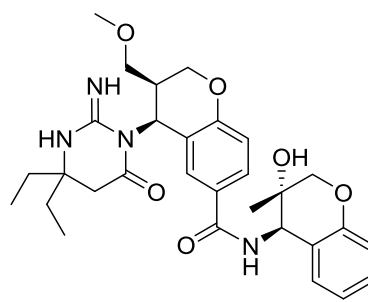
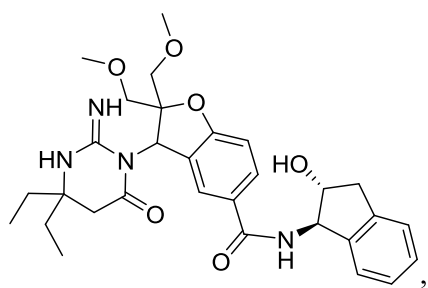


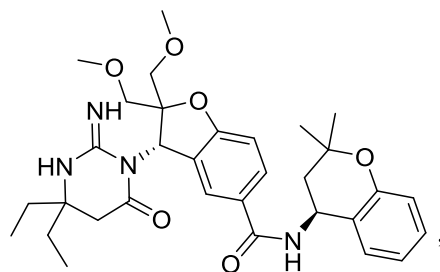
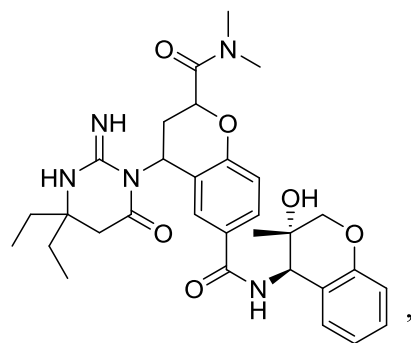
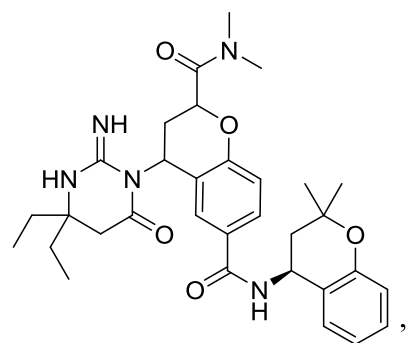
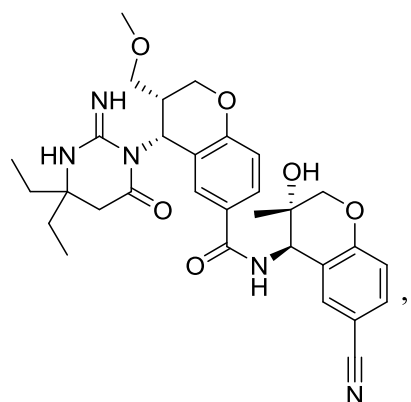
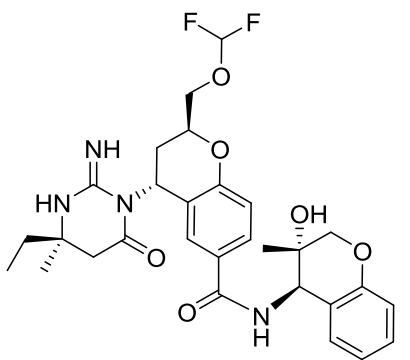
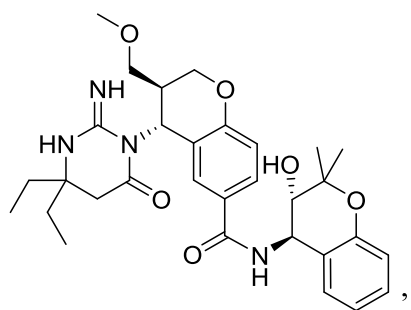
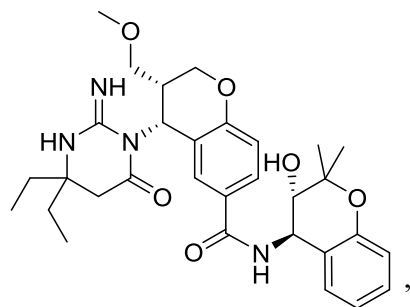
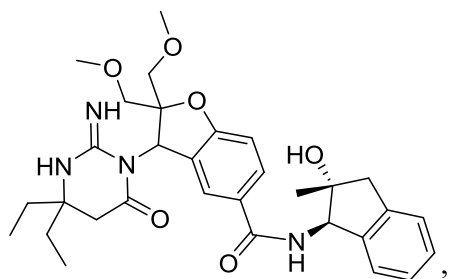
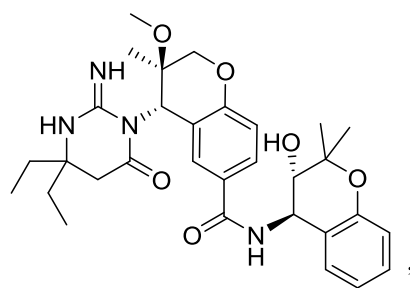
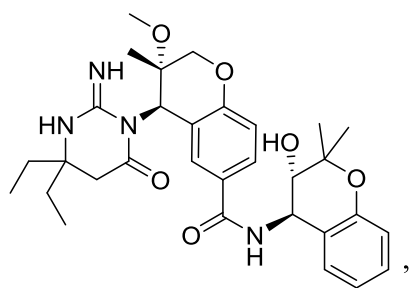


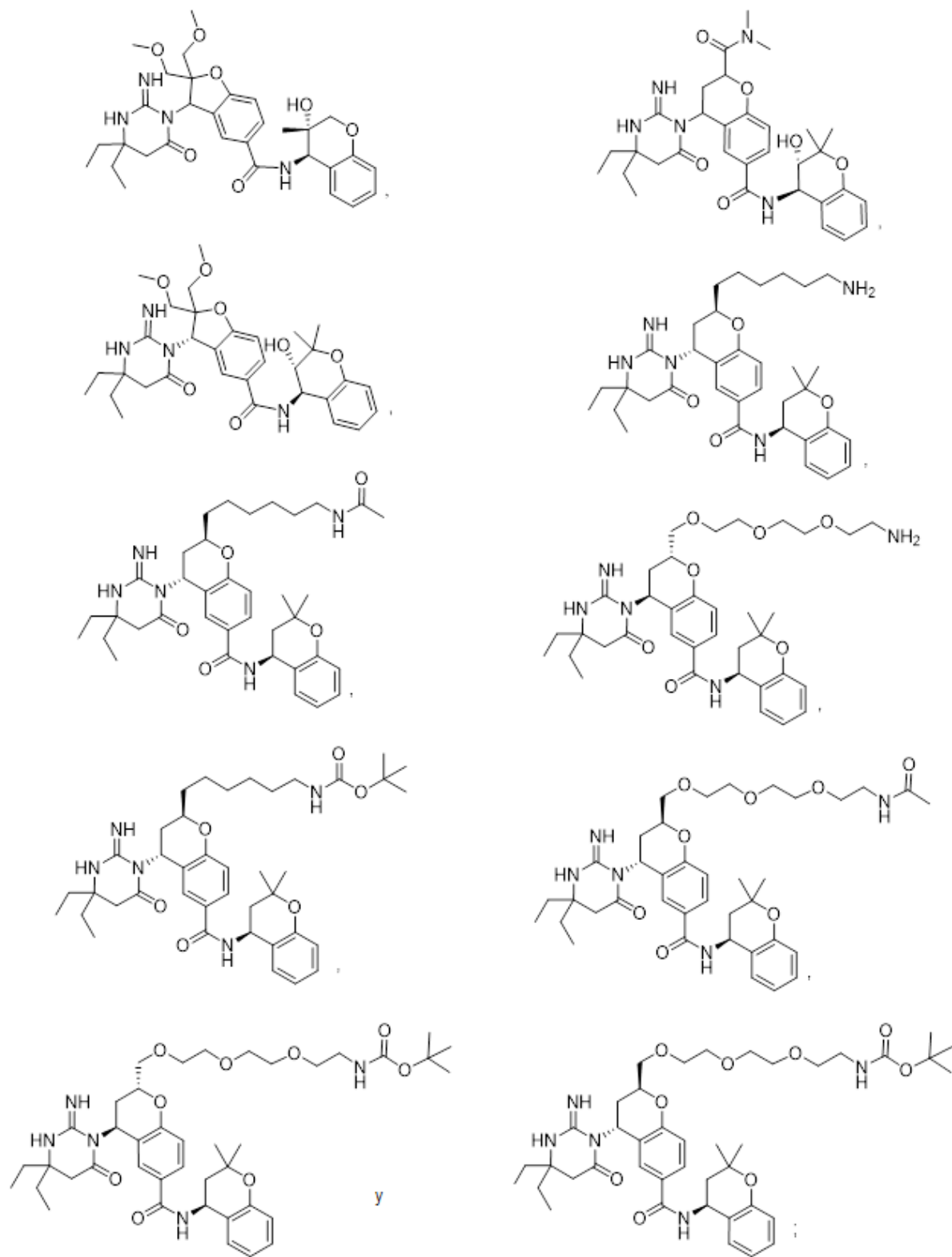






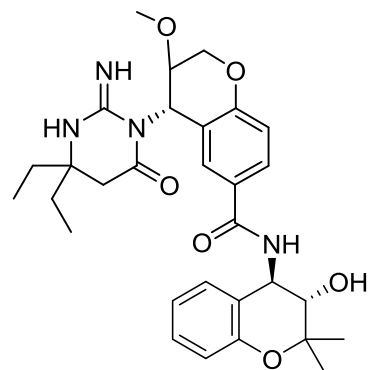
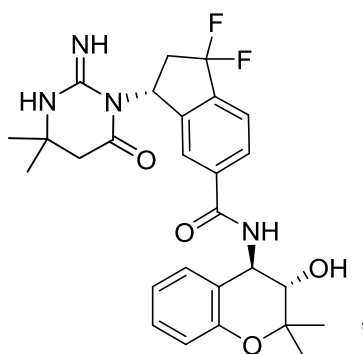
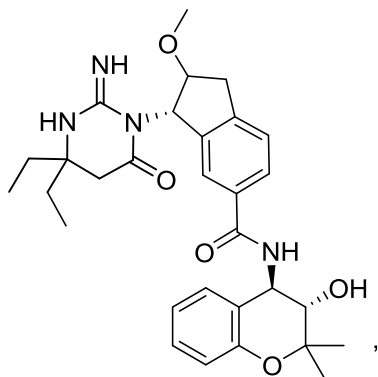
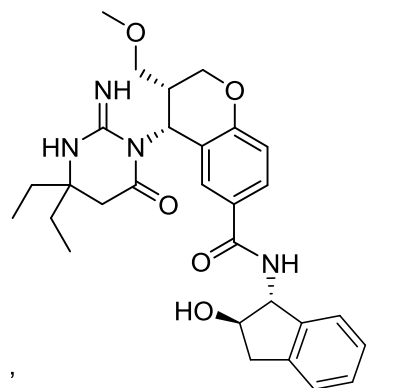
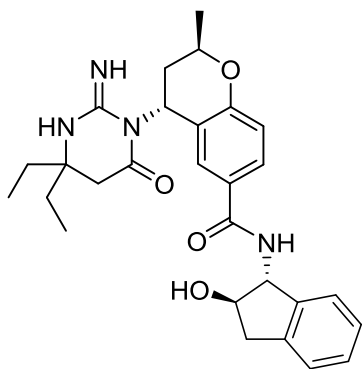
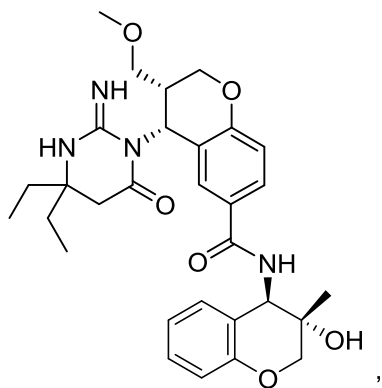


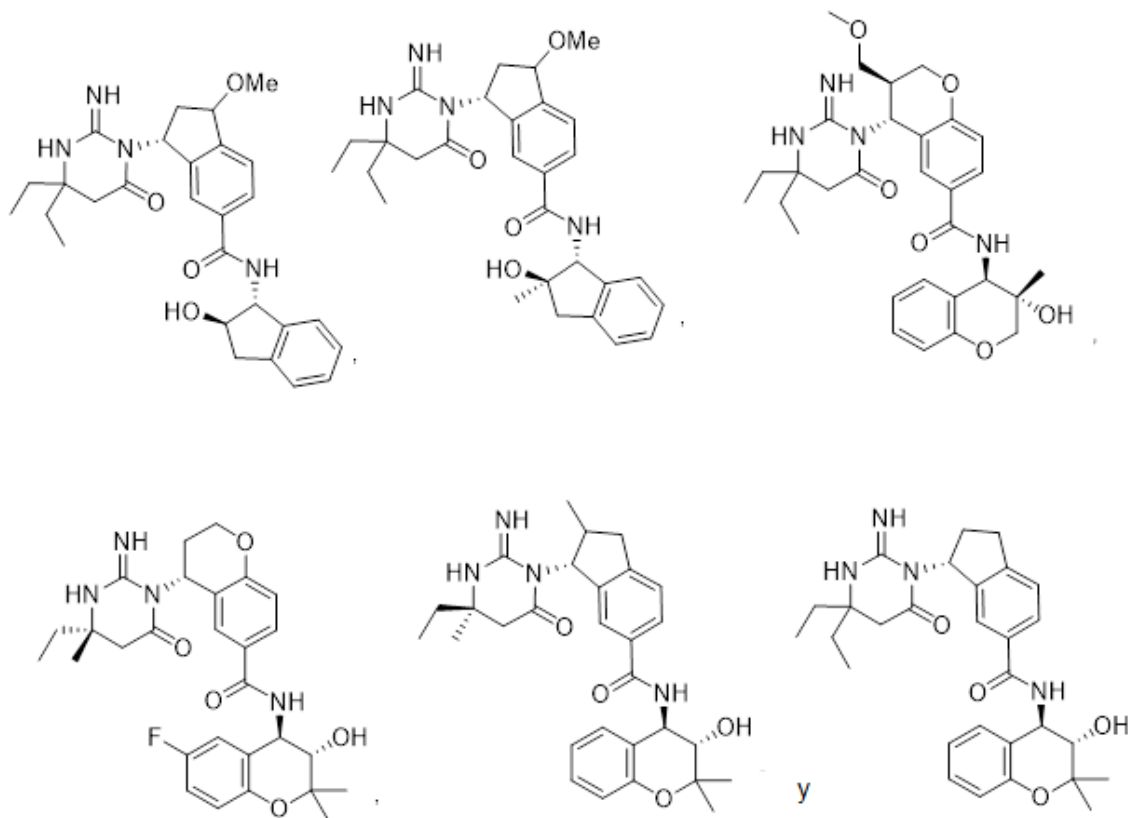




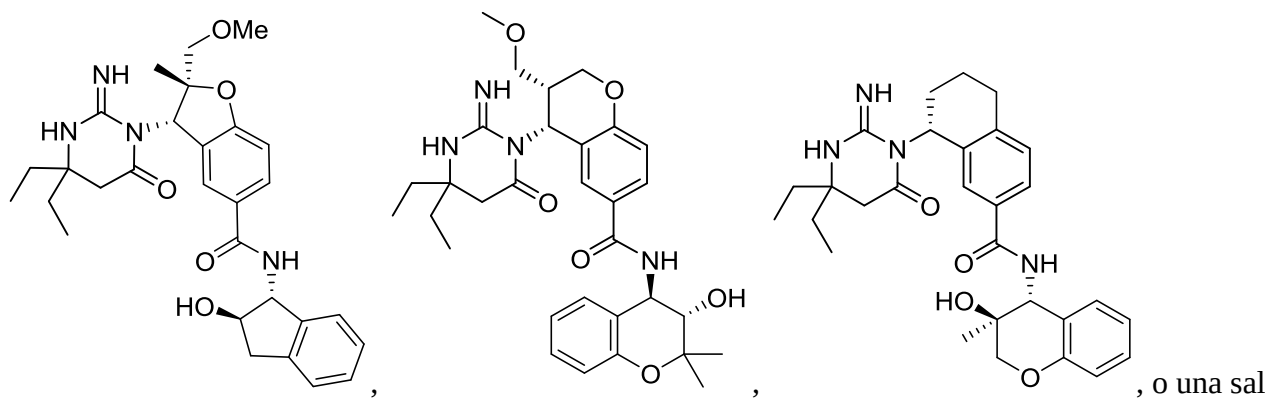
o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

28. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





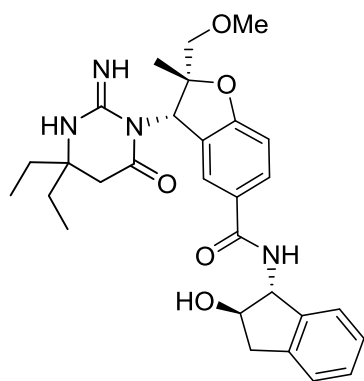
29. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



de este farmacéuticamente aceptable.

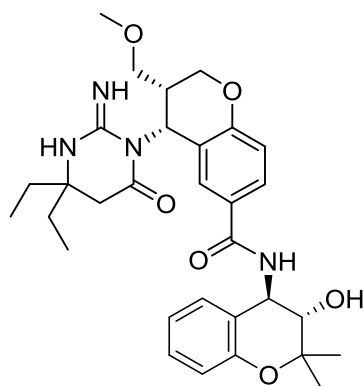
5

30. Un compuesto que tiene la fórmula



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

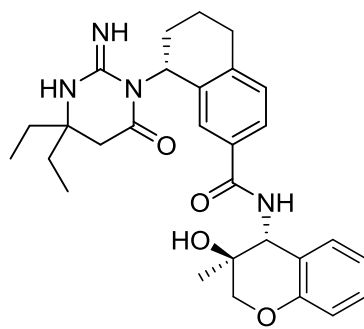
31. Un compuesto que tiene la fórmula



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

5

32. Un compuesto que tiene la fórmula



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, o para el
 10 tratamiento contra la malaria, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

34. Un método para inhibición de plasmepsina X que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

5 35. Un método para inhibición de plasmepsina IX que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

10 36. Un método para inhibición dual de plasmepsina X y plasmepsina X que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

15 37. El uso de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para tratar una infección de Plasmodium, o malaria, en un paciente que lo necesite.

20 38. El uso de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para inhibir la plasmepsina X en un paciente que lo necesite.

25 39. El uso de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para inhibir la plasmepsina IX en un paciente que lo necesite.

40. El uso de un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir la plasmepsina IX y plasmepsina X, en un paciente que lo necesite.

30 41. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

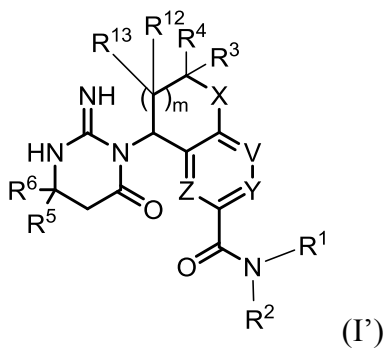
35 42. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

43. Un método para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, o para el tratamiento contra la malaria, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de uno o más
5 agentes antipalúdicos.

44. Un método para el tratamiento contra la malaria mediante la inhibición de plasmepsina X, IX y al menos otro mecanismo, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y una cantidad
10 eficaz de un agente antipalúdico adicional, en donde el agente antipalúdico actúa a través de un mecanismo diferente de la inhibición de la plasmepsina IX o la plasmepsina X.

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento contra la malaria que comprende la administración de compuestos de la Fórmula (I'):



5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite, en donde las variables son como se definen en la presente. La invención también proporciona usos de los compuestos de la Fórmula (I), como se define en la presente, para inhibir la actividad de plasmepsina X, plasmepsina IX o plasmepsina X y IX, para el tratamiento contra la infección de *Plasmodium*, y para el

10 tratamiento contra la malaria. También se proporcionan métodos de tratamiento que comprenden además la administración de uno o más compuestos antipalúdicos.