

TÍTULO DE LA INVENCION

AGENTES CONTRA EL PALUDISMO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium*. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium*, más en particular para el tratamiento del paludismo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El paludismo es una enfermedad grave en seres humanos con varios cientos de millones de infecciones y más de 450.000 muertes al año. La forma más letal del paludismo está provocada por el *Plasmodium falciparum*. Este parásito protozoario es responsable de casi todas
15 las muertes por paludismo, la mayoría de las cuales ocurren en África. El *P. falciparum* tiene un ciclo de vida complejo que comienza en el vector del mosquito *Anopheles* cuando las formas de esporozoitos son inyectadas en el hospedador humano mientras se alimenta de sangre. Estos esporozoitos migran al hígado e invaden los hepatocitos en los cuales se desarrollan para formar miles de merozoitos hepáticos que salen a la sangre, donde invaden los eritrocitos para comenzar
20 un ciclo asexual del parásito responsable de los síntomas del paludismo. El parásito se desarrolla dentro del nicho protegido del glóbulo rojo para formar 16-32 merozoitos que, una vez maduros, salen de la célula hospedadora para invadir nuevos glóbulos rojos. Algunos de estos parásitos se diferencian para formar gametocitos, la forma sexual del parásito. Estos pueden ser captados por el mosquito, en donde los gametos masculinos y femeninos se forman, se fusionan y se
25 diferencian en ooquistes en la matriz extracelular del intestino medio del mosquito. Para que el parásito se perpetúe y sobreviva, los esporozoitos se forman dentro del ooquiste y al salir migran a la glándula salival para ser depositados en el siguiente hospedador durante la alimentación con sangre.

 Otras formas de paludismo incluyen una forma recurrente de paludismo causada
30 por el *P. vivax* que es responsable de una morbilidad significativa, pueden causar formas virulentas de esta enfermedad con algunas muertes y es principalmente un problema fuera de África. El *P. knowlesi* se encuentra en el sudeste de Asia y es un parásito zoonótico que normalmente infecta a los macacos de cola larga pero se ha demostrado que infecta seres humanos en la parte malaya de Borneo.

35 La artemisinina combinada con fármacos asociados se ha convertido en un pilar

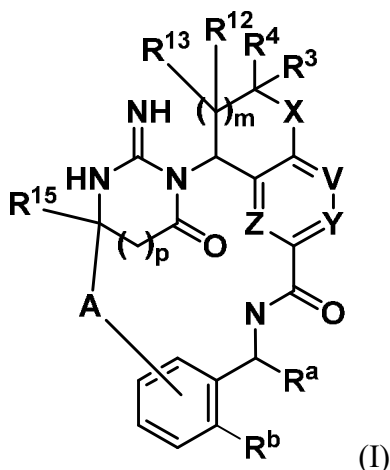
en el tratamiento y el control del paludismo. Sin embargo, debido a la amenaza creciente de la resistencia a los fármacos para terapia de combinación basada en artemisina (ACT), el desarrollo de nuevos antipalúdicos con nuevos

objetivos que inhiban las múltiples etapas del ciclo vital del parásito es una prioridad urgente en el campo del control del paludismo. Dichos antipalúdicos novedosos, en forma de monoterapias o de fármacos asociados para ACT, podrían ser un avance hacia la eliminación del paludismo dado que existe una probabilidad reducida de que los parásitos con mutaciones de resistencia preexistentes estén presentes en la población de parásitos.

En la actualidad, las proteasas de ácido aspártico son objetivos principales para el desarrollo de fármacos: la proteasa de ácido aspártico del VIH se ha atacado con éxito con un fármaco de uso clínico; los inhibidores que se dirigen a la renina humana, BACE1 y gamma-secretasa han estado o están en desarrollo clínico. En el campo de los fármacos antipalúdicos, las proteasas de ácido aspártico del *P. falciparum*, plasmepsina X y IX (PMX y PMIX), se han identificado como objetivos potenciales ya los inhibidores bloquean la salida del parásito y la invasión de la célula hospedadora e impiden la maduración de algunas proteínas de las roptrias y las micronemas 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 and X essential for invasion and egress. Science. 2017; 358 (6362): 522-8.)

SUMARIO DE LA INVENCION

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



en donde A, X, V, Y, Z, R^a, R^b, R³, R⁴, R¹², R¹³, R¹⁵, m y p se describen a continuación.

También se describen en el presente documento métodos para tratar las infecciones por *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se

describen en el presente documento métodos para tratar las infecciones por *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 También se describen en el presente documento métodos para tratar el paludismo que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona el uso de composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de la invención) o un tautómero de los mismos o una sal
10 farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto compuestos y/o dicho tautómero o tautómeros, opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en un vehículo o diluyente aceptable (por ejemplo, farmacéuticamente aceptable), para el tratamiento del paludismo.

Asimismo, la presente invención proporciona métodos para el uso de
15 composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticos habituales, para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium*, el tratamiento del paludismo, la inhibición de la plasmepsina X o la doble inhibición de plasmepsina X y plasmepsina IX. También se proporcionan métodos para el uso de combinaciones de los compuestos o sales de la
20 invención junto con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

La presente invención también proporciona métodos para la inhibición de plasmepsina X o la doble inhibición de la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX y de tratamiento, prevención, mejora y/o retraso del inicio de enfermedades o trastornos en los que la inhibición de plasmepsina X y/o plasmepsina IX tiene o puede tener un efecto terapéutico, por
25 ejemplo, el paludismo.

La presente invención también proporciona métodos para la inhibición de las proteasas de ácido aspártico del *P. falciparum*. La presente invención también proporciona métodos para bloquear el crecimiento del *P. falciparum* inhibiendo la plasmepsina X. La presente invención también proporciona métodos para bloquear el crecimiento del *P. falciparum*
30 inhibiendo tanto PMX como plasmepsina IX.

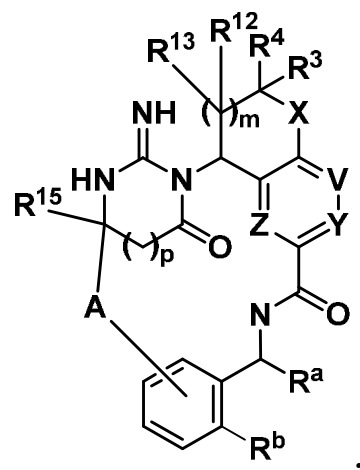
La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento del paludismo inhibiendo la plasmepsina X. La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento del paludismo inhibiendo tanto PMX como plasmepsina IX.

Estas y otras realizaciones de la invención, que se describen a continuación con
35 detalle o que serán evidentes para los expertos habituales en la materia, están incluidas dentro del

alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el presente documento se describen compuestos que tienen la fórmula estructural (I):



(I)

en donde A es alquileo (C₃-C₁₀) saturado o insaturado, lineal o ramificado, fenilalquileo (C₃-C₁₀) o cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) que comprende al menos un grupo -CH₂-, en donde uno o más grupos -CH₂- adicionales en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO₂ y SO₂NR y en donde uno o más de los hidrógenos de A puede estar reemplazado con un grupo seleccionado independientemente entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

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;

R es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

R^a es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-

C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R^b forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-

C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R^b es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-

C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,

- 5 alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R^a forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir o sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

- 15 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆ o cuando se toma con R⁴ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

- 20 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆ o cuando se toma con R³ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆;

R⁷ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

- 25 R⁸ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

R⁹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

- 30 R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹¹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

- 35 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R^{13} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

cada aparición de R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R^{15} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

cada aparición de R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

m es 0 o 1;

n es 1, 2, 3 o 4; y

p es 0 o 1.

En las realizaciones descritas en el presente documento, X es un enlace, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es un enlace. En determinadas realizaciones, X es C(R¹⁴)₂, en donde R^{14} se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, X es un enlace, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ o CF₂. En otras realizaciones X es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones, X es CH₂. En las realizaciones descritas en el presente documento, X es O. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es S. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es SO. En otras realizaciones descritas en el presente documento, X es SO₂. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es NH.

En las realizaciones descritas en el presente documento, Y es CR⁹ o N. En determinadas realizaciones, Y es CR⁹, en donde R^9 se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, Y es N. En determinadas realizaciones, Y es CH. En determinadas realizaciones, en donde cuando Y es N, Z es CR¹¹ y V es CR¹⁰.

En las realizaciones descritas en el presente documento, V es CR¹⁰ o N. En

determinadas realizaciones, V es CR¹⁰, en donde R¹⁰ se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, V es N. En determinadas realizaciones, V es CH. En determinadas realizaciones, en donde cuando V es N, Z es CR¹¹ e Y es CR⁹.

5 En las realizaciones descritas en el presente documento, Z es CR¹¹ o N. En determinadas realizaciones, Z es CR¹¹, en donde R¹¹ se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, Z es CH. En determinadas realizaciones, Z es N. En determinadas realizaciones, en donde cuando Z es N, V es CR¹⁰ e Y es CR⁹.

10 En determinadas realizaciones, X es O, Y y V son cada una CH y Z es N. En determinadas realizaciones, X es O, Y y Z son cada una CH y V es N. En determinadas realizaciones, X es O y V, Y y Z son todas de manera simultánea CH.

En los compuestos descritos en el presente documento, R^a es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, 15 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R^b forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo 20 C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^a es hidrógeno.

25 En determinadas realizaciones, R^a es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^a es CN.

En determinadas realizaciones, R^a es OH.

En determinadas realizaciones, R^a es alcoxi C₁-C₆. Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

30 En determinadas realizaciones, R^a es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R^a es alquil C₁-C₆COOH.

En determinadas realizaciones, R^a es COOH.

En determinadas realizaciones, R^a es un grupo oxo.

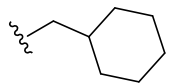
En determinadas realizaciones, R^a es COOalquilo C₁-C₆.

35 En determinadas realizaciones, R^a es alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R^a es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

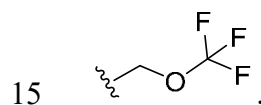
En determinadas realizaciones, R^a es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

5 adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a



En determinadas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 10 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 determinadas realizaciones, R^a es metilo.

En determinadas realizaciones, R^a es alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,

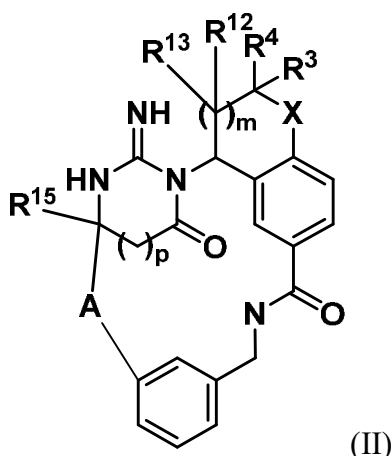


En determinadas realizaciones, R^a es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^a es alquil C_1-C_6 OH. Los alcoholes adecuados 20 incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^a es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^a es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^a es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento 25 tienen la fórmula (II):



En determinadas realizaciones, R^a se toma con R^b y forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_6 , en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo C_3-C_6 está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ y alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, R^a se toma con R^b y forma un cicloalquilo C_3-C_6 , en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ y alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sin sustituir. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ y alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ y alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

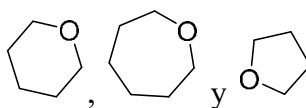
C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

5 En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

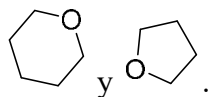
10 En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con OH.

En determinadas realizaciones, R^a se toma con R^b y forma un heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo
15 C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-
20 dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus óxidos. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a,



Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo bicíclicos incluyen, pero
25 no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^a se toma con R^b y forma:



30 En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sin sustituir. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆.

En los compuestos descritos en el presente documento, R^b es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R^a forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆, en donde

el cicloalquilo o heterocicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^b es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R^b es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^b es CN.

En determinadas realizaciones, R^b es OH.

En determinadas realizaciones, R^b es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

5 En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 COOH.

En determinadas realizaciones, R^b es COOH.

En determinadas realizaciones, R^b es un grupo oxo.

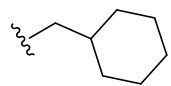
En determinadas realizaciones, R^b es COOalquilo C_1-C_6 .

10 En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^b es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

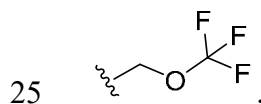
En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

15 adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a



En determinadas realizaciones, R^b es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-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 determinadas realizaciones, R^b es metilo.

En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^b es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

30 En determinadas realizaciones, R^b es alquil C_1-C_6 OH. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^b es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^b es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^b es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en

donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^b se toma con R^a y forma un cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

En determinadas realizaciones, R^b se toma con R^a y forma un cicloalquilo, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sin sustituir. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

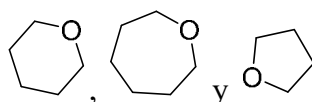
En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) y alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

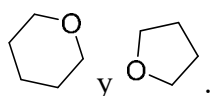
En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con OH.

En determinadas realizaciones, R^b se toma con R^a y forma un heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus óxidos. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a,



Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^b se toma con R^a y forma:



En determinadas realizaciones, el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sin sustituir. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, el

cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

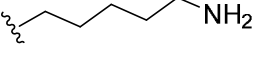
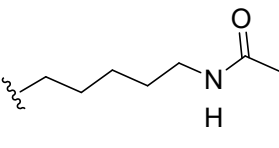
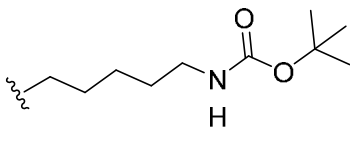
En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo está sin sustituir.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆ o cuando se toma con R⁴ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆.

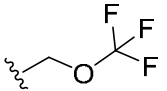
En determinadas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) o cuando se toma con R⁴ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆. En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R³ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. En determinadas realizaciones, R³ es CN. En determinadas realizaciones, R³ es OH.

En determinadas realizaciones, R³ es alcoxi C₁-C₆. Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R³ es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R³ es COOH. En determinadas realizaciones, R³ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R³ es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo,

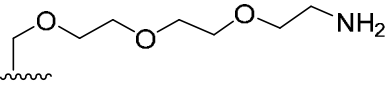
trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^3 es $CON(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, $CONH_2$ y $CON(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^3 es $N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, NH_2 y $N(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se

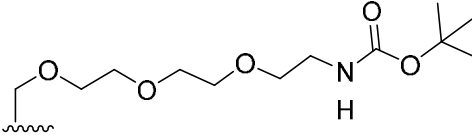
limitan a, ,  y . R^7 y R^8 se analizan con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^3 es alquil $C_1-C_6Ohaloalquilo C_1-C_6$. Los

ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, .

En determinadas realizaciones, R^3 es alquil $C_1-C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 y n se analizan con detalle a continuación. Los ejemplos adecuados de alquil C_1-

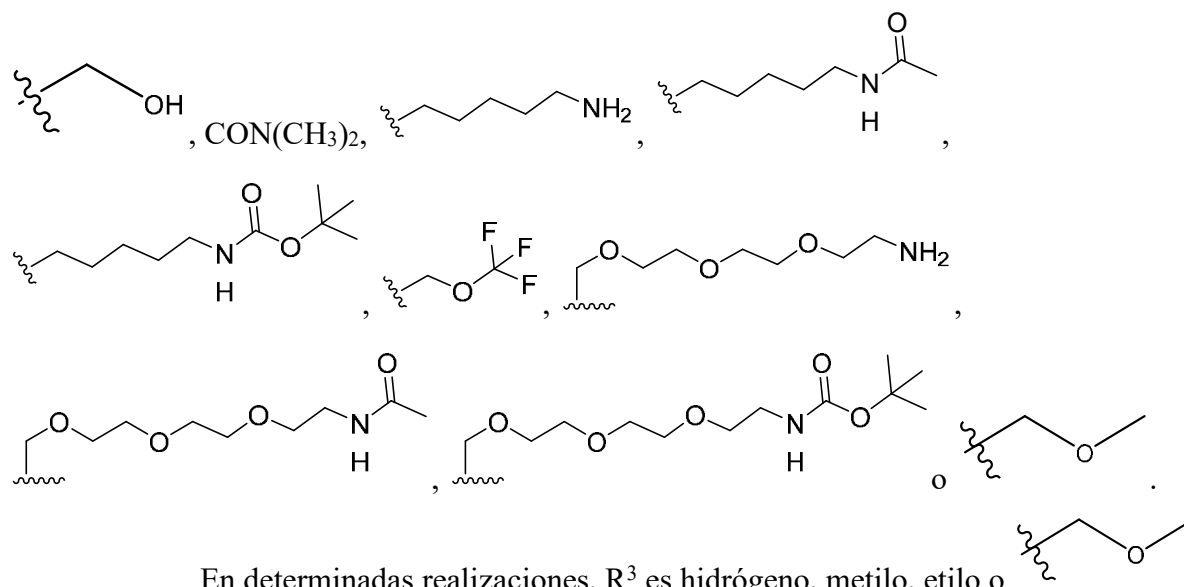
$C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, ,

y .

Con respecto a los compuestos descritos en el presente documento, n es 1, 2, 3 o 4. En determinadas realizaciones, n es 1. En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, n es 3. En determinadas realizaciones, n es 4.

En determinadas realizaciones, R^3 se toma con R^4 y forman un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 . En determinadas realizaciones, R^3 se toma con R^4 y forma un cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^3 se toma con R^4 y forma un heterocicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, 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 sus óxidos.

En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, OH, metoxi,



5 En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno, metilo, etilo o

En determinadas realizaciones, R^3 se toma con R^4 para formar oxetaniolo.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 alquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 OH, CON(R^7)(R^8),

10 N(R^7)(R^8), alquil C_1 - C_6 N(R^7)(R^8), alquil C_1 - C_6 (OCH₂CH₂)_nN(R^7)(R^8) o alquil C_1 - C_6 haloalquilo C_1 - C_6 o cuando se toma con R^3 forma un cicloalquilo C_3 - C_6 o heterocicloalquilo C_3 - C_6 . En determinadas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 alquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 OH, CON(R^7)(R^8),

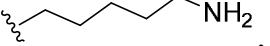
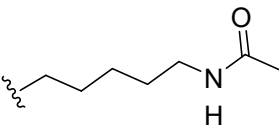
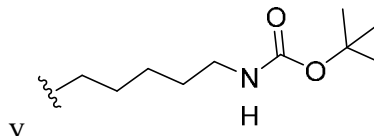
15 N(R^7)(R^8) o alquil C_1 - C_6 N(R^7)(R^8) o cuando se toma con R^3 forma un cicloalquilo C_3 - C_6 o heterocicloalquilo C_3 - C_6 . En determinadas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^4 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^4 es CN. En determinadas realizaciones, R^4 es OH.

En determinadas realizaciones, R^4 es alcoxi C_1 - C_6 . Los alcoxis adecuados

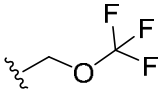
20 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1 - C_6 alquilo C_1 - C_6 . En determinadas realizaciones, R^4 es COOH. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1 - C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^4 es cicloalquilo C_3 - C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^4 es alquilo

25 C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo,

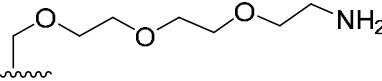
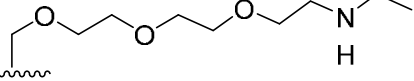
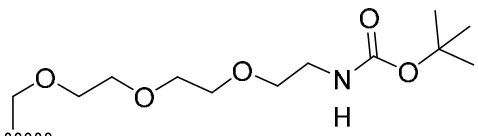
n-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R^4 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, 5 trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^4 es $CON(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, $CONH_2$ y $CON(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^4 es $N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de 10 $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, NH_2 y $N(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se

limitan a, ,  y . R^7 y R^8 se analizan con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 . Los

15 ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, .

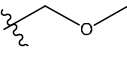
En determinadas realizaciones, R^4 es alquil $C_1-C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 se analiza con detalle a continuación y n se ha analizado anteriormente. Los ejemplos adecuados de alquil $C_1-C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a,

20 , , y .

En determinadas realizaciones, R^4 se toma con R^3 y forma un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 . En determinadas realizaciones, R^4 se toma con R^3 y forma un cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^4 se toma 25 con R^3 y forma un heterocicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus óxidos.

En determinadas realizaciones, R^4 es hidrógeno o metilo. En determinadas

- 5 realizaciones, R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o . En determinadas realizaciones, R^4 se toma con R^3 para formar oxetanilo. En determinadas realizaciones, R^3 y R^4 son los dos hidrógeno, metilo o etilo.

En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

- 10 En determinadas realizaciones, R^3 y R^4 son ambos halógeno, donde el halógeno se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo. En determinadas realizaciones, R^3 y R^4 son ambos flúor.

- En las realizaciones descritas en el presente documento, R^5 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^5 es hidrógeno.

- 20 En determinadas realizaciones, R^5 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^5 es CN.

En determinadas realizaciones, R^5 es OH.

En determinadas realizaciones, R^5 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

- 25 En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 COOH.

En determinadas realizaciones, R^5 es COOH.

En determinadas realizaciones, R^5 es un grupo oxo.

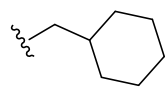
En determinadas realizaciones, R^5 es COOalquilo C_1-C_6 .

- 30 En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^5 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

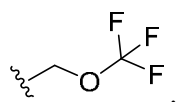
adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a



En determinadas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo,

5 *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-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 determinadas realizaciones, R^5 es
10 metilo.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^5 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados
15 de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 OH. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^5 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas
20 realizaciones, R^1 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^5 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^5 es hidrógeno, metilo, etilo o *t*-butilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^6 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo,
25 COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^6 es hidrógeno.

30 En determinadas realizaciones, R^6 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^6 es CN.

En determinadas realizaciones, R^6 es OH.

En determinadas realizaciones, R^6 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 .

5 En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6COOH .

En determinadas realizaciones, R^6 es $COOH$.

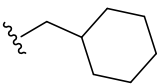
En determinadas realizaciones, R^6 es un grupo oxo.

En determinadas realizaciones, R^6 es COO alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6COO alquilo C_1-C_6 .

10 En determinadas realizaciones, R^6 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

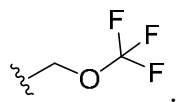
En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a .

15 En determinadas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-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

20 determinadas realizaciones, R^6 es metilo.

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6O haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6O haloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



25 En determinadas realizaciones, R^6 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6OH . Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

30 En determinadas realizaciones, R^6 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^6 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o *t*-butilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R⁷ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R⁷ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆OH.

En determinadas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R⁷ es COOH. En determinadas realizaciones, R⁷ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R⁷ es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquil C₁-C₆OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R⁷ es COalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COCH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es COOalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COOCH₃.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R⁸ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R⁸ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆OH.

En determinadas realizaciones, R⁸ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁸ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R⁸ es COOH. En determinadas realizaciones, R⁸ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R⁸ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^8 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^8 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^8 es COalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COCH_3$. En determinadas realizaciones, R^8 es COOalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COOCH_3$.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^9 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^9 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^9 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^9 es CN. En determinadas realizaciones, R^9 es OH.

En determinadas realizaciones, R^9 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^9 es alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^9 es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^9 es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^9 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^9 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^9 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^9 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^9 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^9 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^9 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

Con respecto a los compuestos descritos en el presente documento, R^{10} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y

$N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{10} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{10} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{10} es CN. En determinadas realizaciones, R^{10} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{10} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{10} es COOH. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil C_1-C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^{10} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil C_1-C_6 OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{10} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{10} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En las realizaciones, descritas en el presente documento, R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{11} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{11} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{11} es CN. En determinadas realizaciones, R^{11} es OH.

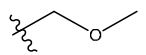
En determinadas realizaciones, R^{11} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{11} es COOH. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^{11} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo,

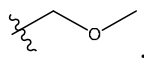
terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{11} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{11} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^{12} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{12} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{12} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{12} es CN. En determinadas realizaciones, R^{12} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{12} es alcoxi C_1-C_6 . Los grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{12} es alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{12} es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{12} es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^{12} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{12} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{12} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{12} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{12} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{12} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{12} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, R^{12} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o

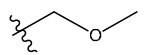


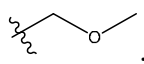
En determinadas realizaciones, R^{12} es hidrógeno o .

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^{13} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, 5 cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{13} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{13} es CN. En determinadas realizaciones, R^{13} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{13} es alcoxi C₁-C₆. Los grupos alcoxi adecuados 10 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R^{13} es COOH. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R^{13} es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquilo 15 C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{13} es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos 20 adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C₁-C₆OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{13} es 25 CON(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R^{13} es N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno o .

En determinadas realizaciones, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆. 30

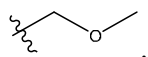
En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, cada aparición de R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN,

OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es CN. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es OH.

En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alcoxi C₁-C₆. Los grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es COOH. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R¹⁴ es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alquil C₁-C₆OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R¹⁴ es CON(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹⁴ es N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹⁴ es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, en donde X es C(R¹⁴)₂, R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, alquil C₁-C₆OH, alquilalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R¹⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En las realizaciones descritas en el presente documento, R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸) y N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹⁵ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹⁵ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R¹⁵ es CN. En determinadas realizaciones, R¹⁵ es OH.

En determinadas realizaciones, R^{15} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{15} es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6 o $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{15} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{15} es etilo.

En determinadas realizaciones, R^{15} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6 o OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{15} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{15} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6 o $N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, R^{15} es metilo o etilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^{16} es hidrógeno, halógeno, CN , OH , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 o $COOH$, $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 o OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{16} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{16} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{16} es CN . En determinadas realizaciones, R^{16} es OH .

En determinadas realizaciones, R^{16} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{16} es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6 o $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{16} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-

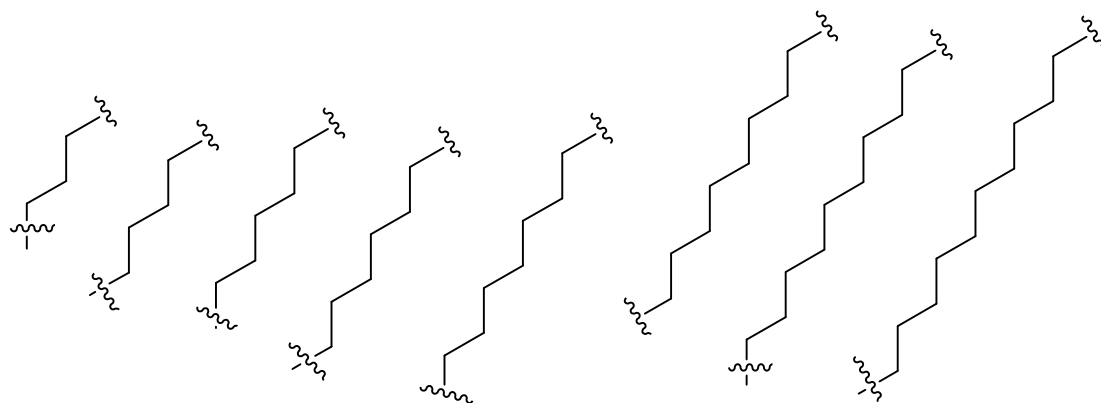
metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R^{16} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{16} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{16} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, m es 0 o 1. En determinadas realizaciones, m es 0. En determinadas realizaciones, m es 1.

En las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, p es 0 o 1. En determinadas realizaciones, p es 0. En determinadas realizaciones, p es 1.

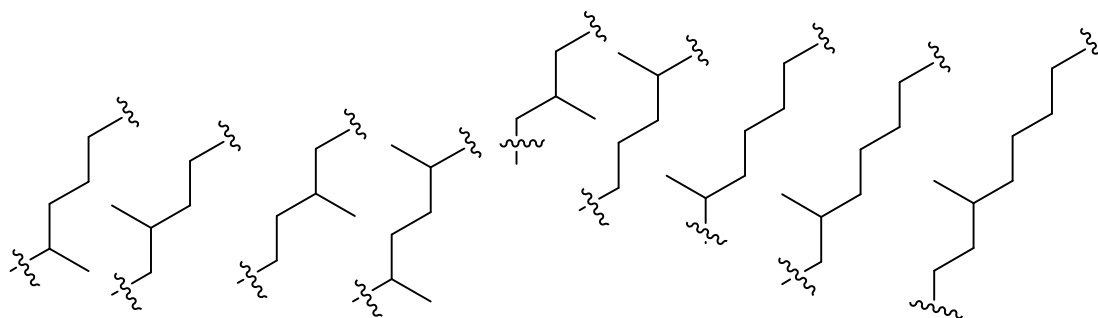
En las realizaciones descritas en el presente documento, A es un alquileo (C_3-C_{10}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, fenilalquileo (C_3-C_{10}) o cicloalquilalquileo (C_3-C_{10}) que comprende al menos un grupo $-CH_2-$, en donde uno o más grupos $-CH_2-$ adicionales en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO_2 y SO_2NR y en donde uno o más de los hidrógenos de A puede estar reemplazado con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C_{1-3} . En determinadas realizaciones, A es alquileo (C_3-C_{10}) o cicloalquilalquileo (C_3-C_{10}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, en donde uno o más grupos $-CH_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NH. En determinada realización, A siempre tendrá al menos un grupo $-CH_2-$.

En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C_3-C_{10}) lineal. Los ejemplos de alquilenos (C_3-C_{10}) lineales incluyen,

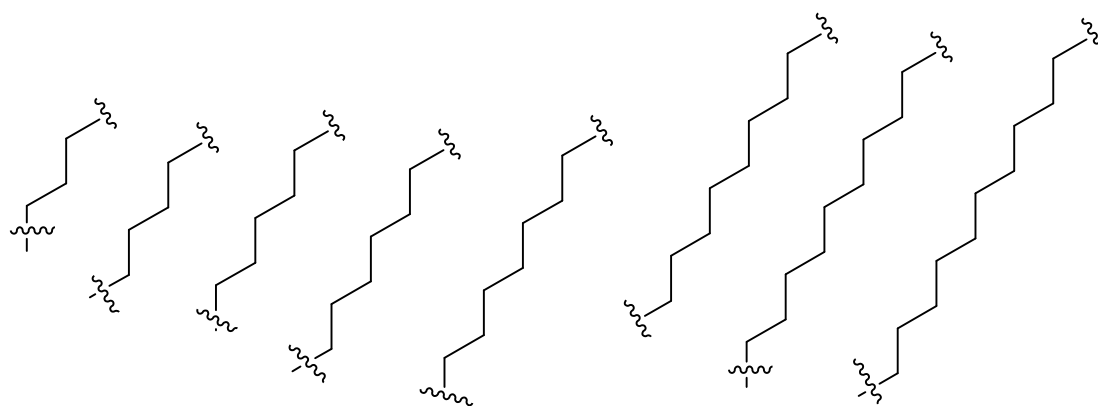


En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C_3-C_{10}) ramificado. Los

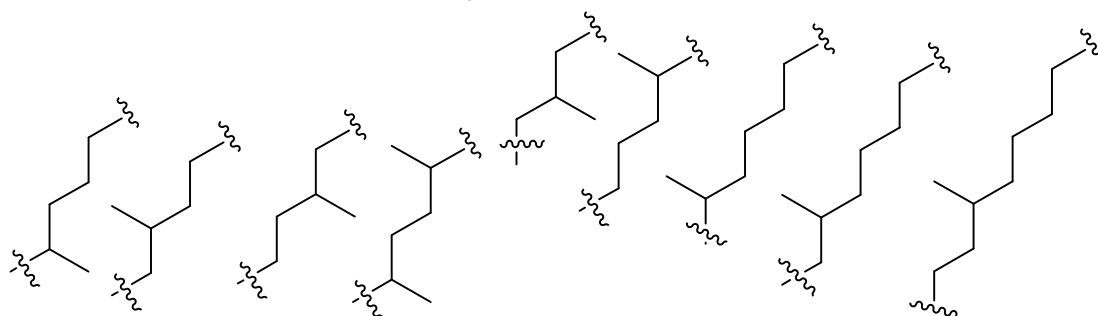
alquilenos (C_3-C_{10}) ramificados adecuados incluyen pero no se limitan a:



En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C_3-C_{10}) saturado. Los ejemplos incluyen,

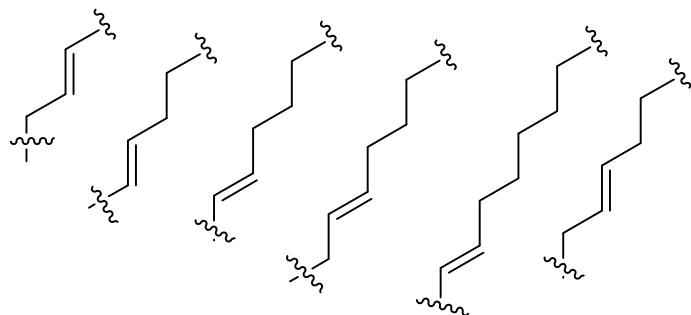


5

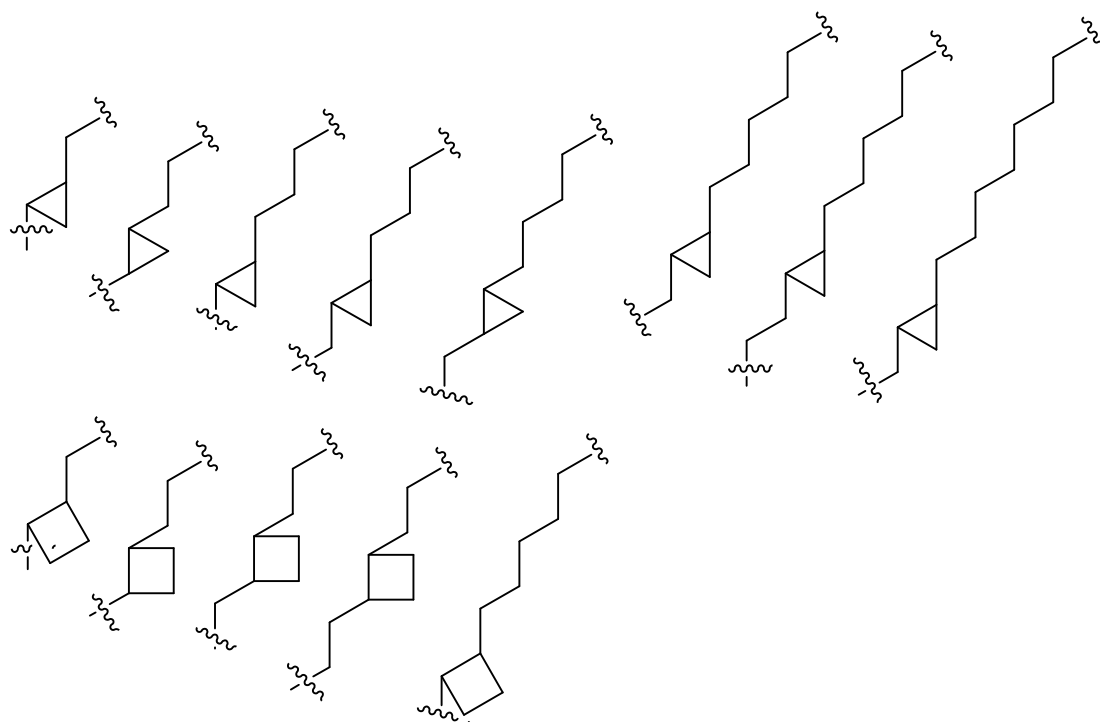


En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C_3-C_{10}) insaturado. Los alquilenos (C_3-C_{10}) insaturados adecuados incluyen cualquiera de los alquileo (C_3-C_{10}) saturados, en donde los hidrógenos se han eliminado y existe uno o más dobles o triples enlaces covalentes entre átomos de carbono adyacentes. Los ejemplos de alquilenos (C_3-C_{10}) insaturados incluyen, pero no se limitan a,

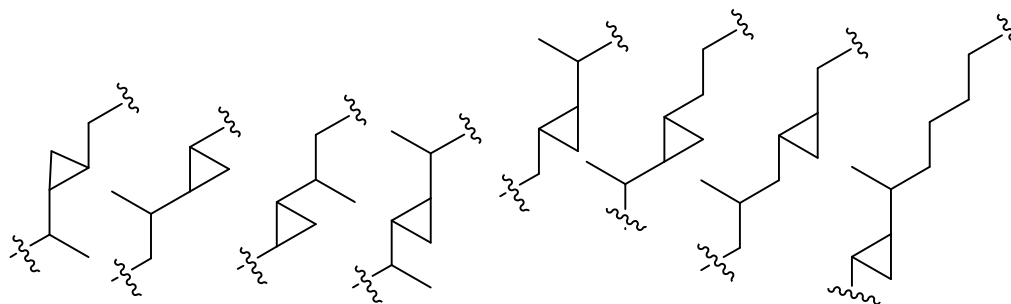
10



- En otras realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C_3-C_{10}) lineal. Los cicloalquilalquileos (C_3-C_{10}) lineales adecuados incluyen un cicloalquilalquileo (C_3-C_{10}) en donde dos carbonos en una cadena están incluidos en un cicloalquilo (C_3-C_{10}). Los ejemplos de
- 5 cicloalquilalquileos (C_3-C_{10}) lineales incluyen, pero no se limitan a,

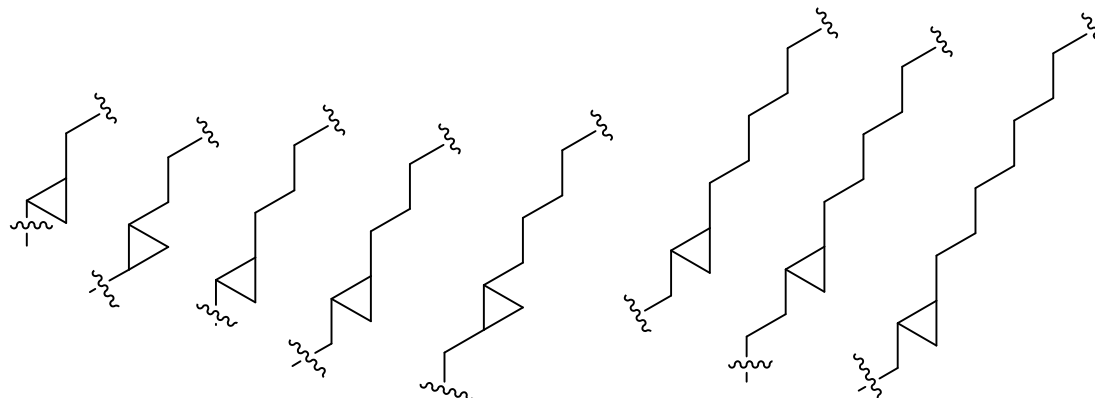


- En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C_3-C_{10}) ramificado.
- 10 Los cicloalquilalquileos (C_3-C_{10}) ramificados adecuados incluyen un alquileo (C_3-C_{10}) ramificado en donde dos carbonos en una cadena están incluidos en un cicloalquilo (C_3-C_{10}). Los ejemplos de cicloalquilalquileos (C_3-C_{10}) incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) saturado.

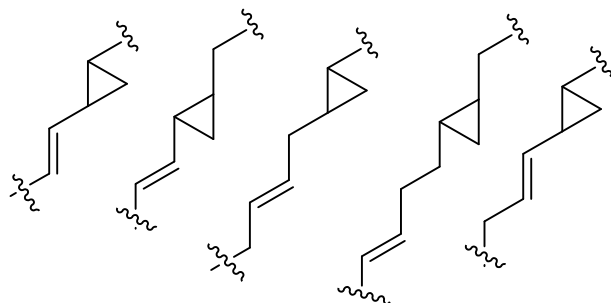
Los ejemplos de cicloalquilalquileos (C₃-C₁₀) saturados incluyen, pero no se limitan a,



5

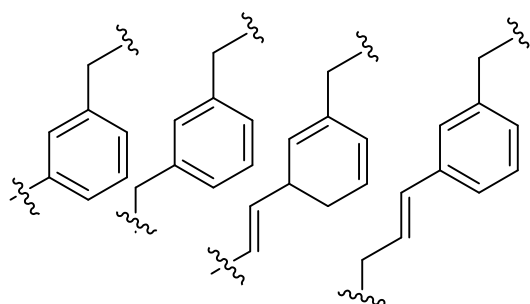
En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) insaturado.

Los ejemplos de cicloalquilalquileos (C₃-C₁₀) insaturados incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, A es un fenilalquileo (C₃-C₁₀) insaturado o

10 saturado. Los ejemplos de fenilalquileos (C₃-C₁₀) insaturados y saturados incluyen, pero no se limitan a,



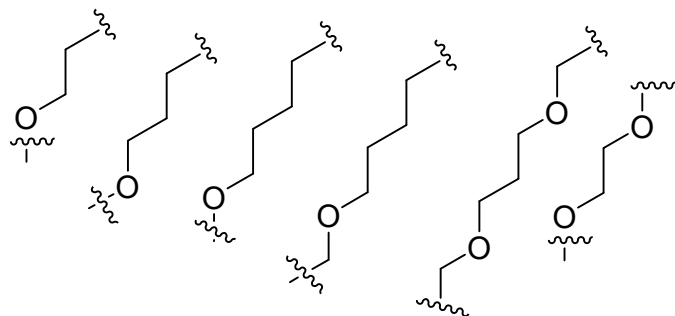
En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO_2 y SO_2NR . En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NH. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con O. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con S. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con NR. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con CONR. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con NRCO. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con SO_2 . En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con SO_2NR . A continuación se describirá R con más detalle.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R es hidrógeno, alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{COOH}$, COOH , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{OH}$, COalquilo C_1-C_6 o COOalquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R es hidrógeno, alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{COOH}$, COOH , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{OH}$.

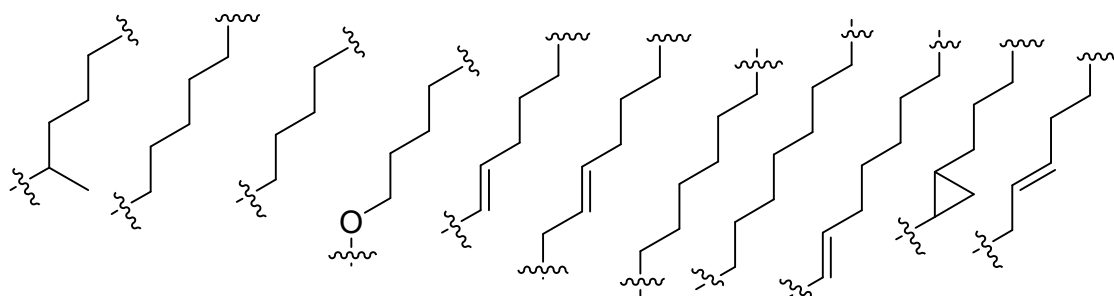
En determinadas realizaciones, R es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R es alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{COOH}$. En determinadas realizaciones, R es COOH . En determinadas realizaciones, R es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R es alquil $\text{C}_1-\text{C}_6\text{OH}$. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R es COalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COCH_3 . En determinadas realizaciones, R es COOalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COOCH_3 .

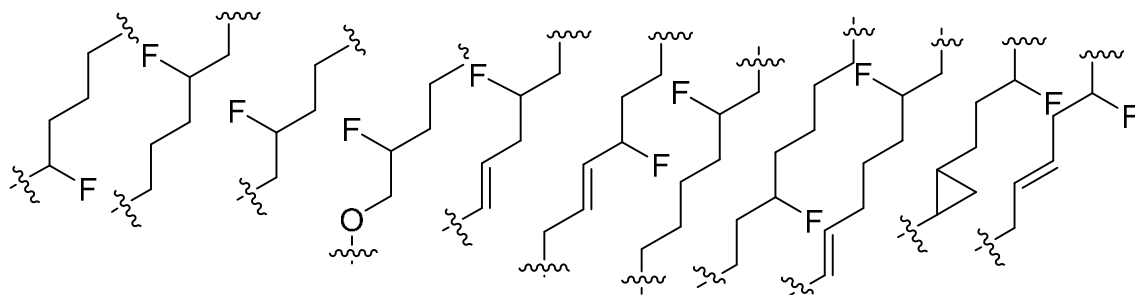
Los ejemplos de dichas realizaciones incluyen, pero no se limitan a,



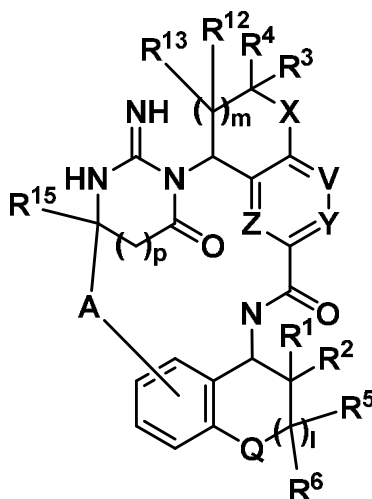
En determinadas realizaciones, A es



- 5 En determinadas realizaciones, uno o más de los hidrógenos de A se pueden reemplazar con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C₁₋₃. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo. En determinadas realizaciones, A es



- 10 En el presente documento también se describen compuestos que tienen la fórmula estructural (III):



(III)

en donde, A es un alquileo (C₃-C₁₀) saturado o insaturado, lineal o ramificado, fenilalquileo (C₃-C₁₀) o cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) que comprende al menos un grupo –CH₂–, en donde uno o más grupos –CH₂– adicionales en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO₂ y SO₂NR y en donde uno o más de los hidrógenos de A puede estar reemplazado con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

Q es C(R¹⁶)₂, O, S, SO, SO₂ o NH;

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;

R es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

R¹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R² es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-

C₆Ohaloalquilo C₁-C₆ o cuando se toma con R⁴ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

5 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸), alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆ o cuando se toma con R³ forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

10 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R⁷ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-

15 C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

R⁸ es hidrógeno, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, COalquilo C₁-C₆ o COOalquilo C₁-C₆;

R⁹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

20 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹¹ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

25 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹² es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹³ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH,

30 CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

cada aparición de R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH,

35 cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y

alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

- 5 cada aparición de R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) y alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸);

l es 0 o 1;

- 10 m es 0 o 1;

n es 1, 2, 3 o 4; y

p es 0 o 1.

- En las realizaciones descritas en el presente documento, Q es C(R¹⁶)₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones, Q es C(R¹⁶)₂, en donde R¹⁶ se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, Q es CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ o CF₂. En otras realizaciones Q es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones, Q es CH₂. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, Q es O. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, Q es S. En otras realizaciones descritas en el presente documento, Q es SO. En otras realizaciones descritas en el presente documento, Q es SO₂. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, Q es NH. En otras realizaciones descritas en el presente documento, Q es O o SO₂. En otras realizaciones más descritas en el presente documento, Q es O o CH₂.

- En las realizaciones descritas en el presente documento, X es un enlace, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es un enlace. En determinadas realizaciones, X es C(R¹⁴)₂, en donde R¹⁴ se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, X es un enlace, CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ o CF₂. En otras realizaciones X es CH₂, O, S, SO, SO₂ o NH. En determinadas realizaciones, X es CH₂. En las realizaciones descritas en el presente documento, X es O. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es S. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es SO. En otras realizaciones descritas en el presente documento, X es SO₂. En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, X es NH.

- En las realizaciones descritas en el presente documento, Y es CR⁹ o N. En determinadas realizaciones, Y es CR⁹, en donde R⁹ se analiza con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, Y es N. En determinadas realizaciones, Y es CH. En determinadas

realizaciones, en donde cuando Y es N, Z es CR¹¹ y V es CR¹⁰.

En las realizaciones descritas en el presente documento, V es CR¹⁰ o N. En determinadas realizaciones, V es CR¹⁰, en donde R¹⁰ se analiza con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, V es N. En determinadas realizaciones, V es CH. En

5 determinadas realizaciones, en donde cuando V es N, Z es CR¹¹ e Y es CR⁹.

En las realizaciones descritas en el presente documento, Z es CR¹¹ o N. En determinadas realizaciones, Z es CR¹¹, en donde R¹¹ se analiza con más detalle a continuación.

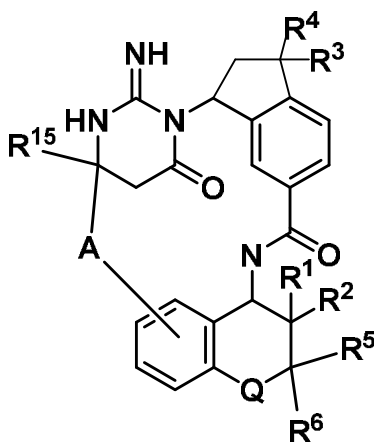
En determinadas realizaciones, Z es CH. En determinadas realizaciones, Z es N. En determinadas realizaciones, en donde cuando Z es N, V es CR¹⁰ e Y es CR⁹.

10 En determinadas realizaciones, X es O, Y y V son cada una CH y Z es N. En determinadas realizaciones, X es O, Y y Z son cada una CH y V es N. En determinadas realizaciones, X es O y V, Y y Z son todas de manera simultánea CH.

En determinadas realizaciones, X es un enlace, Y y V son cada una CH y Z es N. En determinadas realizaciones, X es un enlace, Y y Z son cada una CH y V es N. En

15 determinadas realizaciones, X es un enlace y V, Y y Z son todas de manera simultánea CH.

En el presente documento también se describen compuestos de fórmula III representados por la fórmula estructural (IIIA):



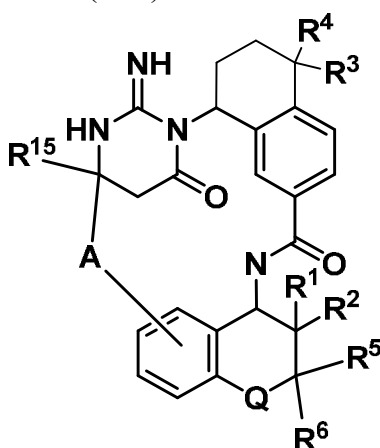
(IIIA)

20 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, A y Q, son como se describe en el presente documento. Una realización de esta invención se realiza cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, A y Q, son como se describe en la fórmula III. Otra realización de fórmula IIIA se realiza cuando R³ y R⁴ son los dos hidrógeno, metilo, etilo o halógeno. Otra realización de fórmula IIIA se realiza cuando R³ y R⁴ son ambos halógeno, seleccionado entre cloro y flúor. Otra realización de

25 fórmula IIIA se realiza cuando Q es CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ o CF₂. En otras realizaciones descritas en el presente documento, Q en la fórmula IIIA es O o SO₂. En otras realizaciones más descritas en el presente documento, Q en la fórmula IIIA es O o CH₂. Otra

realización de fórmula IIIA se realiza cuando A es un alquileo (C_3-C_{10}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, que comprende al menos un grupo $-CH_2-$, en donde uno o más grupos $-CH_2-$ adicionales en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO_2 y SO_2NR y en donde uno o más de los hidrógenos de A puede estar reemplazado con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C_{1-3} .

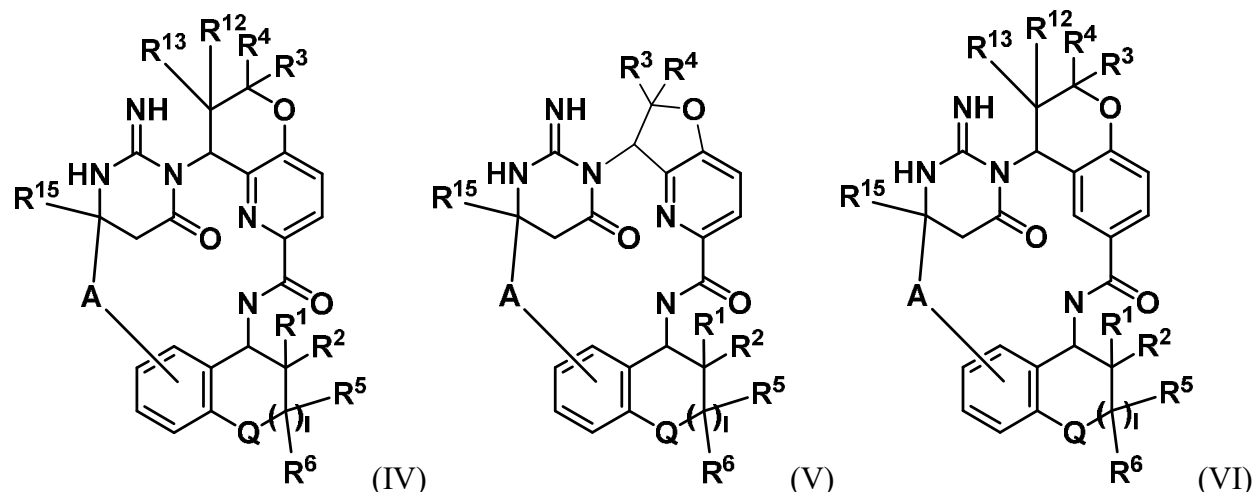
En el presente documento se describen también compuestos de fórmula III representados por la formula estructural (IIIB):



(IIIB)

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , A y Q, son como se describen en el presente documento. Una realización de esta invención se realiza cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , A y Q, son como se describen en la fórmula III. Otra realización de la fórmula IIIB se realiza cuando R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, metilo, etilo o halógeno. Otra realización de la fórmula IIIB se realiza cuando R^3 y R^4 son ambos halógeno seleccionado entre cloro y flúor. Otra realización de la fórmula IIIB se realiza cuando Q es CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O, $CH(OCH_3)$, SO_2 o CF_2 . En otras realizaciones descritas en el presente documento, Q en la fórmula IIIB es O o SO_2 . En aún otras realizaciones descritas en el presente documento, Q en la fórmula IIIB es O o CH_2 . Otra realización de la fórmula IIIB se realiza cuando A es alquileo (C_3-C_{10}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, que comprende al menos un grupo $-CH_2-$, en donde uno o más de otros grupos $-CH_2-$ en A se reemplazan opcional e independientemente con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NR, CONR, NRCO, SO_2 y SO_2NR y en donde uno o más de los hidrógenos a lo largo de A se puede reemplazar con un grupo seleccionado independientemente entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C_{1-3} .

Ciertas realizaciones se representan como las fórmulas IV-VI:



En las realizaciones descritas en el presente documento, R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, oxo, COOalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) o alquil C₁-C₆N(R^7)(R^8).

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^1 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R^1 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^1 es CN.

En determinadas realizaciones, R^1 es OH.

En determinadas realizaciones, R^1 es alcoxi C₁-C₆. Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquil C₁-C₆COOH.

En determinadas realizaciones, R^1 es COOH.

En determinadas realizaciones, R^1 es un grupo oxo.

En determinadas realizaciones, R^1 es COOalquilo C₁-C₆.

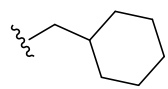
En determinadas realizaciones, R^1 es alquil C₁-C₆COOalquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R^1 es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos

incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

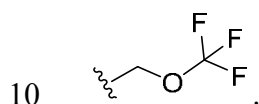
En determinadas realizaciones, R^1 es alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos

adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a



En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^1 es alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquil C_1-C_6 OH. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^1 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^1 es hidrógeno, bromo, flúor, cloro, metilo, OH, halógeno, CN oxo, metoximetilo, $COOCH_2CH_3$ o trifluorometilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^2 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, oxo, COO alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COO alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^2 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R^2 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^2 es CN.

En determinadas realizaciones, R^2 es OH.

En determinadas realizaciones, R^2 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 COOH.

5 En determinadas realizaciones, R^2 es COOH.

En determinadas realizaciones, R^2 es un grupo oxo.

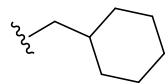
En determinadas realizaciones, R^2 es COOalquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 .

10 En determinadas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

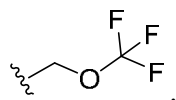
En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a



15 En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-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.

20 En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



25 En determinadas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^2 es alquil C_1-C_6 OH. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

30 En determinadas realizaciones, R^2 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^2 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

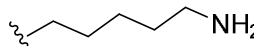
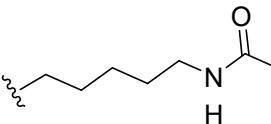
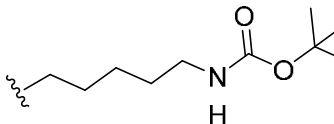
En determinadas realizaciones, R^2 es hidrógeno, bromo, flúor, cloro, metilo, OH, halógeno, CN oxo, metoximetilo, $COOCH_2CH_3$ o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^1 es OH y R^2 es hidrógeno.

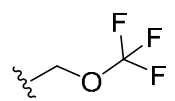
En las realizaciones descritas en el presente documento, R^3 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, alquil $C_1-C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ o alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 o cuando se toma con R^4 forma un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 .

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, R^3 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$ o cuando se toma con R^4 forma un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 . En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^3 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. En determinadas realizaciones, R^3 es CN. En determinadas realizaciones, R^3 es OH.

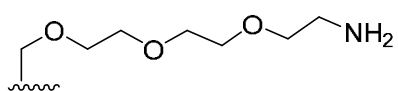
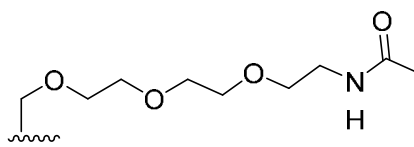
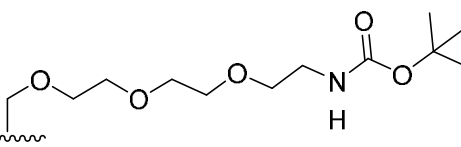
En determinadas realizaciones, R^3 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil C_1-C_6 Oalquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^3 es COOH. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil C_1-C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^3 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^3 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil C_1-C_6 OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^3 es $CON(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, $CONH_2$ y $CON(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^3 es $N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de $N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se limitan a, NH_2 y $N(CH_3)_2$. En determinadas realizaciones, R^3 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$. Los ejemplos adecuados de alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$ incluyen, pero no se

limitan a, , , y . R⁷ y R⁸ se analizan con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R³ es alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆. Los

ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, .

5 En determinadas realizaciones, R³ es alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸). R⁷, R⁸ y n se analizan con detalle a continuación. Los ejemplos adecuados de alquil C₁-

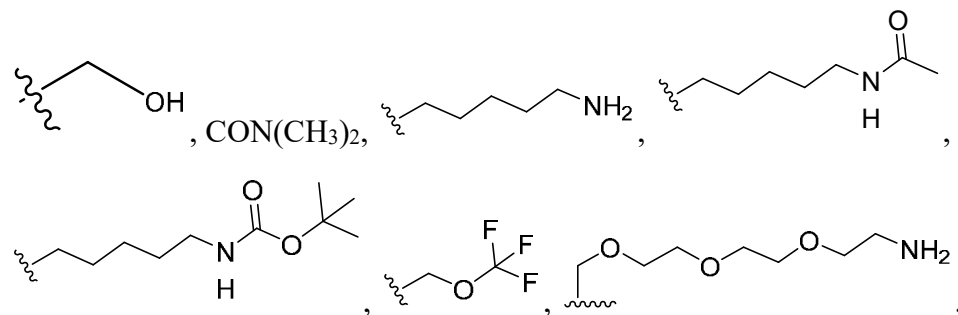
C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) incluyen, pero no se limitan a, , , y .

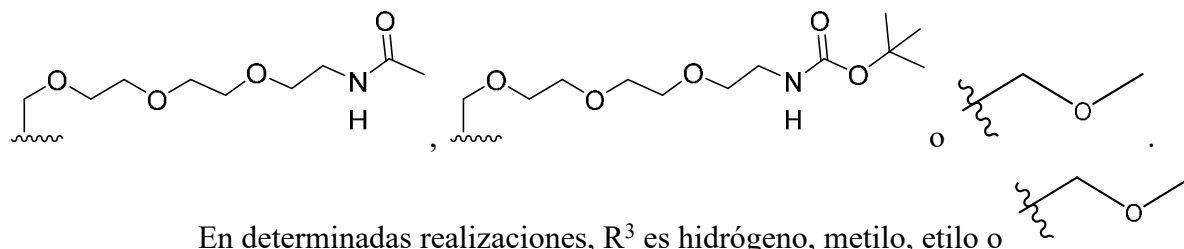
Con respecto a los compuestos descritos en el presente documento, n es 1, 2, 3 o

10 4. En determinadas realizaciones, n es 1. En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, n es 3. En determinadas realizaciones, n es 4.

En determinadas realizaciones, R³ se toma con R⁴ y forman un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆. En determinadas realizaciones, R³ se toma con R⁴ y forma un cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R³ se toma con R⁴ y forma un heterocicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus 20 óxidos.

En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, OH, metoxi,





En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno, metilo, etilo o

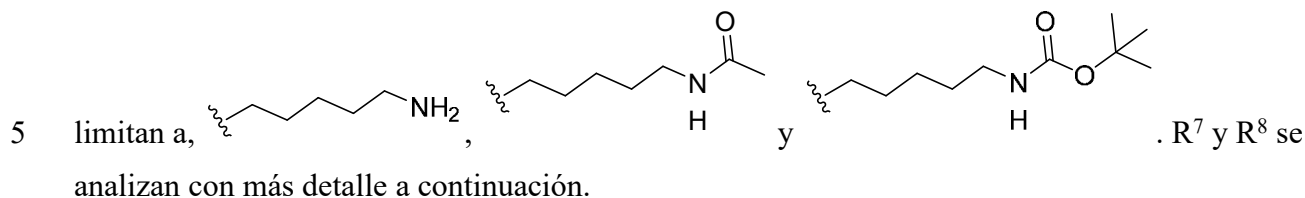
En determinadas realizaciones, R^3 se toma con R^4 para formar oxetanol.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^4 es

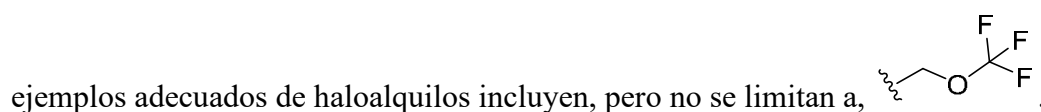
- 5 hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, alquil $C_1-C_6(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ o alquil C_1-C_6 haloalquilo C_1-C_6 o cuando se toma con R^3 forma un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 . En determinadas realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, R^4
- 10 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$ o cuando se toma con R^3 forma un cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo C_3-C_6 . En determinadas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^4 es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En
- 15 determinadas realizaciones, R^4 es CN. En determinadas realizaciones, R^4 es OH.

- En determinadas realizaciones, R^4 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^4 es COOH. En determinadas realizaciones, R^4 es alquil C_1-C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^4 es
- 20 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^4 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo, 1-
- 25 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 determinadas realizaciones, R^4 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones,
- 30 R^4 es alquil C_1-C_6 OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^4 es

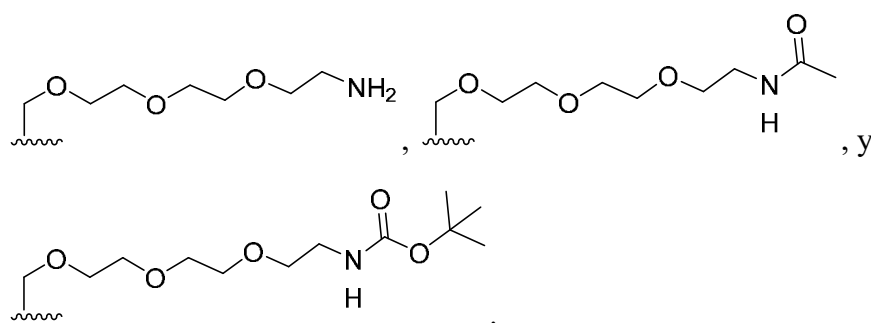
CON(R⁷)(R⁸). Los ejemplos adecuados de N(R⁷)(R⁸) incluyen, pero no se limitan a, CONH₂ y CON(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁴ es N(R⁷)(R⁸). Los ejemplos adecuados de N(R⁷)(R⁸) incluyen, pero no se limitan a, NH₂ y N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁴ es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). Los ejemplos adecuados de alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸) incluyen, pero no se



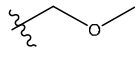
En determinadas realizaciones, R⁴ es alquil C₁-C₆Ohaloalquilo C₁-C₆. Los



10 En determinadas realizaciones, R⁴ es alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸). R⁷, R⁸ se analiza con detalle a continuación y n se ha analizado anteriormente. Los ejemplos adecuados de alquil C₁-C₆(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) incluyen, pero no se limitan a,



15 En determinadas realizaciones, R⁴ se toma con R³ y forma un cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆. En determinadas realizaciones, R⁴ se toma con R³ y forma un cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R⁴ se toma con R³ y forma un heterocicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, 20 tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus óxidos.

25 En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno o metilo. En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o . En determinadas realizaciones, R⁴ se toma con R³ para formar oxetanilo. En determinadas realizaciones, R³ y R⁴ son los dos hidrógeno, metilo o etilo.

En determinadas realizaciones, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^5 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) o alquil C_1-C_6 N(R^7)(R^8).

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^5 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R^5 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^5 es CN.

En determinadas realizaciones, R^5 es OH.

En determinadas realizaciones, R^5 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 COOH.

En determinadas realizaciones, R^5 es COOH.

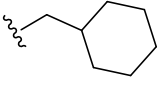
En determinadas realizaciones, R^5 es un grupo oxo.

En determinadas realizaciones, R^5 es COOalquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 COOalquilo C_1-C_6 .

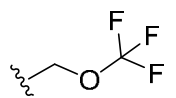
En determinadas realizaciones, R^5 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos

adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a .

En determinadas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *tert*-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 determinadas realizaciones, R^5 es metilo.

En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1-C_6 Ohaloalquilo C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^5 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

5 En determinadas realizaciones, R^5 es alquil C_1-C_6OH . Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^5 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es

10 $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^5 es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^5 es hidrógeno, metilo, etilo o *t*-butilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^6 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , COOH, oxo, COOalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COO alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_1-C_6 cicloalquilo
15 C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6O haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, R^6 es hidrógeno.

20 En determinadas realizaciones, R^6 es halógeno. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

En determinadas realizaciones, R^6 es CN.

En determinadas realizaciones, R^6 es OH.

En determinadas realizaciones, R^6 es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi.

25 En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6COOH .

En determinadas realizaciones, R^6 es COOH.

En determinadas realizaciones, R^6 es un grupo oxo.

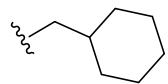
En determinadas realizaciones, R^6 es COOalquilo C_1-C_6 .

30 En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1-C_6COO alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^6 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

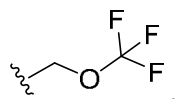
En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1 - C_6 cicloalquilo C_3 - C_6 . Los ejemplos

adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a



En determinadas realizaciones, R^6 es alquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^6 es metilo.

10 En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1 - C_6 Ohaloalquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos adecuados de alquil C_1 - C_6 Ohaloalquilo C_1 - C_6 incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, R^6 es haloalquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1 - C_6 OH. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^6 es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^6 es alquil C_1 - $C_6N(R^7)(R^8)$, en donde R^7 y R^8 se describirán con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, R^6 es hidrógeno, metilo, etilo o *t*-butilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^7 es hidrógeno, alquil C_1 - C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 OH, COalquilo C_1 - C_6 o COOalquilo C_1 - C_6 . En determinadas realizaciones, R^7 es hidrógeno, alquil C_1 - C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 o alquil C_1 - C_6 OH.

En determinadas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^7 es alquil C_1 - C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^7 es COOH. En determinadas realizaciones, R^7 es cicloalquilo C_3 - C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^7 es alquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^7 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^7 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^7 es COalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COCH_3$. En determinadas realizaciones, R^7 es COOalquilo C_1-C_6 .

Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COOCH_3$.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^8 es hidrógeno, alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , COalquilo C_1-C_6 o COOalquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^8 es hidrógeno, alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquil C_1-C_6OH .

En determinadas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^8 es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^8 es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^8 es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^8 es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^8 es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^8 es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R^8 es COalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COCH_3$. En determinadas realizaciones, R^8 es COOalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $COOCH_3$.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^9 es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, R⁹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁹ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.

En determinadas realizaciones, R⁹ es CN. En determinadas realizaciones, R⁹ es OH.

En determinadas realizaciones, R⁹ es alcoxi C₁-C₆. Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R⁹ es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R⁹ es COOH. En determinadas realizaciones, R⁹ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R⁹ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R⁹ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R⁹ es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R⁹ es alquil C₁-C₆OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R⁹ es CON(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R⁹ es N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R⁹ es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

Con respecto a los compuestos descritos en el presente documento, R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸) y N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹⁰ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es CN. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es OH.

En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alcoxi C₁-C₆. Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es COOH. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo,

isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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

5 determinadas realizaciones,

R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo.

En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados
10 incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{10} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{10} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{10} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En las realizaciones, descritas en el presente documento, R^{11} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$,
15 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{11} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{11} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{11} es CN. En determinadas realizaciones, R^{11} es OH.

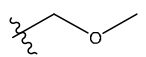
En determinadas realizaciones, R^{11} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados
20 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{11} es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^{11} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a,
25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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-
30 dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{11} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a,
35 metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{11} es

CON(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹¹ es N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹¹ es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En las realizaciones descritas en el presente documento, R¹² es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, 5 cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹² es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹² es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R¹² es CN. En determinadas realizaciones, R¹² es OH.

En determinadas realizaciones, R¹² es alcoxi C₁-C₆. Los grupos alcoxi adecuados 10 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R¹² es alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R¹² es COOH. En determinadas realizaciones, R¹² es alquil C₁-C₆COOH. En determinadas realizaciones, R¹² es cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R¹² es alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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- 20 trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R¹² es haloalquilo C₁-C₆. Los ejemplos adecuados de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R¹² es alquil C₁-C₆OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas 25 realizaciones, R¹² es CON(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹² es N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹² es alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸).

En determinadas realizaciones, R¹² es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En determinadas realizaciones, R¹² es hidrógeno o .

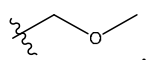
En las realizaciones descritas en el presente documento, R¹³ es hidrógeno, 30 halógeno, CN, OH, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆Oalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆COOH, COOH, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) o alquil C₁-C₆N(R⁷)(R⁸). En determinadas realizaciones, R¹³ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹³ es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En

determinadas realizaciones, R^{13} es CN. En determinadas realizaciones, R^{13} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{13} es alcoxi C_1-C_6 . Los grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{13} es COOH.

- 5 En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C_1-C_6 COOH. En determinadas realizaciones, R^{13} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo,
10 *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{13} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo,
15 trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil C_1-C_6 OH. Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{13} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{13} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{13} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

- 20 En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno o .

En determinadas realizaciones, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 .

- 25 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, cada aparición de R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 COOH, COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ o alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{14} es hidrógeno. En determinadas realizaciones,
30 R^{14} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{14} es CN. En determinadas realizaciones, R^{14} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{14} es alcoxi C_1-C_6 . Los grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{14} es alquil C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{14} es COOH.

En determinadas realizaciones, R^{14} es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^{14} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{14} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R^{14} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{14} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{14} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{14} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{14} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, en donde X es $C(R^{14})_2$, R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, alquil C_1-C_6OH , alquilalcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, R^{14} es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, OH o



En las realizaciones descritas en el presente documento, R^{15} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , COOH, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{15} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{15} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{15} es CN. En determinadas realizaciones, R^{15} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{15} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{15} es COOH. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^{15} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo,

terc-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 determinadas realizaciones, R^{15} es etilo.

5 En determinadas realizaciones, R^{15} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{15} es $CON(R^7)(R^8)$. En
10 determinadas realizaciones, R^{15} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{15} es alquil $C_1-C_6N(R^7)(R^8)$.

En determinadas realizaciones, R^{15} es metilo o etilo.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R^{16} es hidrógeno, halógeno, CN, OH, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6COOH , $COOH$,
15 cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6OH , $CON(R^7)(R^8)$ y $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{16} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{16} es halógeno. Los halógenos adecuados incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^{16} es CN. En determinadas realizaciones, R^{16} es OH.

En determinadas realizaciones, R^{16} es alcoxi C_1-C_6 . Los alcoxis adecuados
20 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6O alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, R^{16} es $COOH$. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6COOH . En determinadas realizaciones, R^{16} es cicloalquilo C_3-C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 En determinadas realizaciones, R^{16} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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-
30 trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y 1-etil-1-metilpropilo. En determinadas realizaciones, R^{16} es haloalquilo C_1-C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1-C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol,
35 butanol e iso-butanol. En determinadas realizaciones, R^{16} es $CON(R^7)(R^8)$. En determinadas

realizaciones, R^{16} es $N(R^7)(R^8)$. En determinadas realizaciones, R^{16} es alquil C_1 - $C_6N(R^7)(R^8)$.

En las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, l es 0 o 1. En determinadas realizaciones, l es 0. En determinadas realizaciones, l es 1.

En las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, m es 0 o 1. En determinadas realizaciones, m es 0. En determinadas realizaciones, m es 1.

En las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, p es 0 o 1. En determinadas realizaciones, p es 0. En determinadas realizaciones, p es 1.

En determinadas realizaciones, m y p son 1 y X es O.

En determinadas realizaciones, m y p son 1 y X es CH_2 .

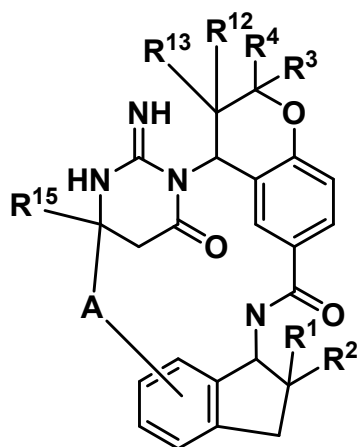
En determinadas realizaciones, m es 0, p es 1 y X es O.

En determinadas realizaciones, m y p son 1 y X es SO_2 .

En determinadas realizaciones, m es 0, p es 1 y X es $C(R^{14})_2$, en donde cada vez que aparece R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, alcoxi C_1 - C_6 y alquilo C_1 - C_6 .

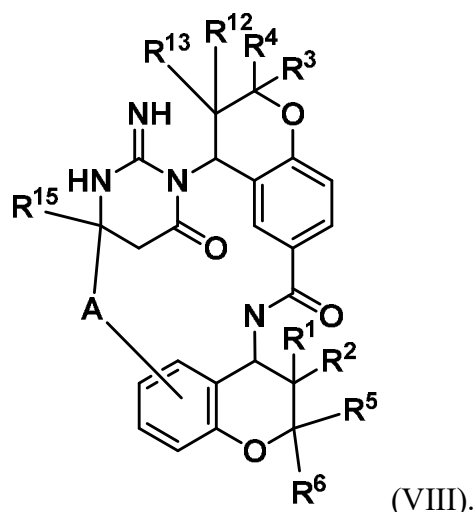
En determinadas realizaciones, m es 1 y X es $C(R^{14})_2$, en donde cada vez que aparece R^{14} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, alcoxi C_1 - C_6 y alquilo C_1 - C_6 .

Por ejemplo, en ciertas realizaciones de fórmula (I), l es 0; m es 1; p es 1; X es O; V, Y y Z son CH; y Q es CH_2 como se muestra en la fórmula (VII).



(VII).

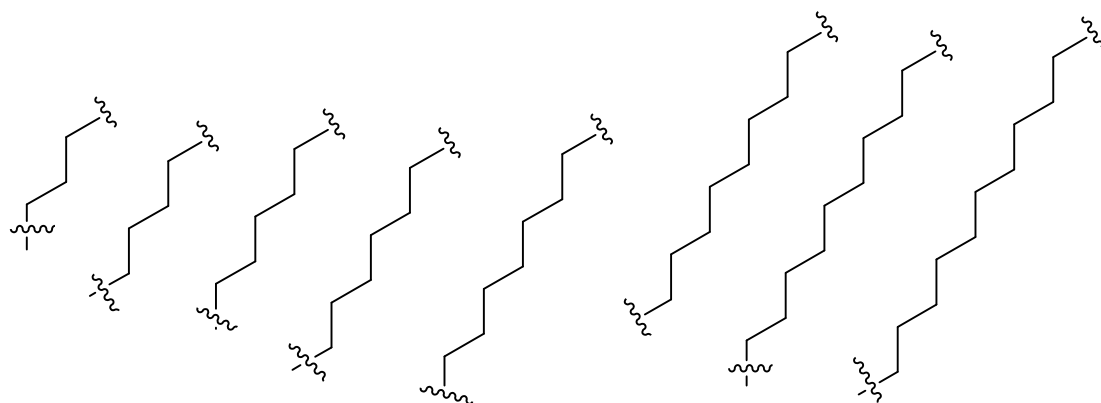
Por ejemplo, en ciertas realizaciones de fórmula (I), l , m y p son 1; X es O; V, Y y Z son CH; y Q es O como se muestra en la fórmula (VIII).



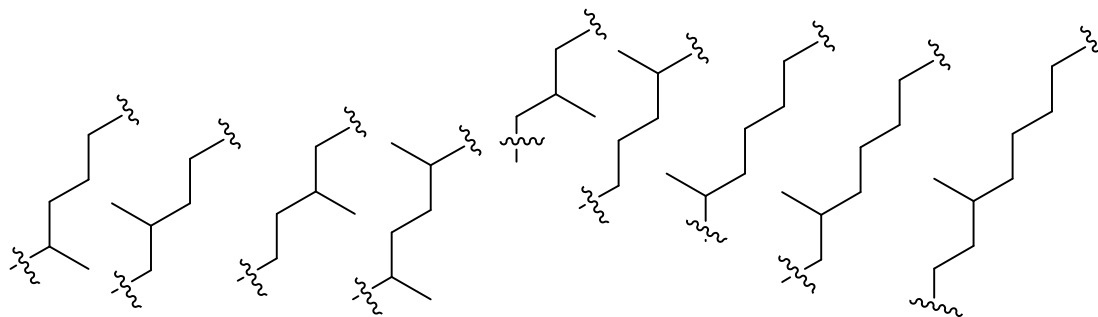
En las realizaciones descritas en el presente documento, A es un alquileo (C₃-C₁₀), fenilalquileo (C₃-C₁₀) o cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) saturado o insaturado, lineal o ramificado

que comprende al menos un grupo -CH₂-, en donde uno o más grupos -CH₂- adicionales en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO₂ y SO₂NR y en donde uno o más de los hidrógenos de A puede estar reemplazado con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, A es alquileo (C₃-C₁₀) o ciclalquilalquileo (C₃-C₁₀) saturado o insaturado, lineal o ramificado, en donde uno o más grupos -CH₂- en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NH. En determinada realización, A siempre tendrá al menos un grupo -CH₂-.

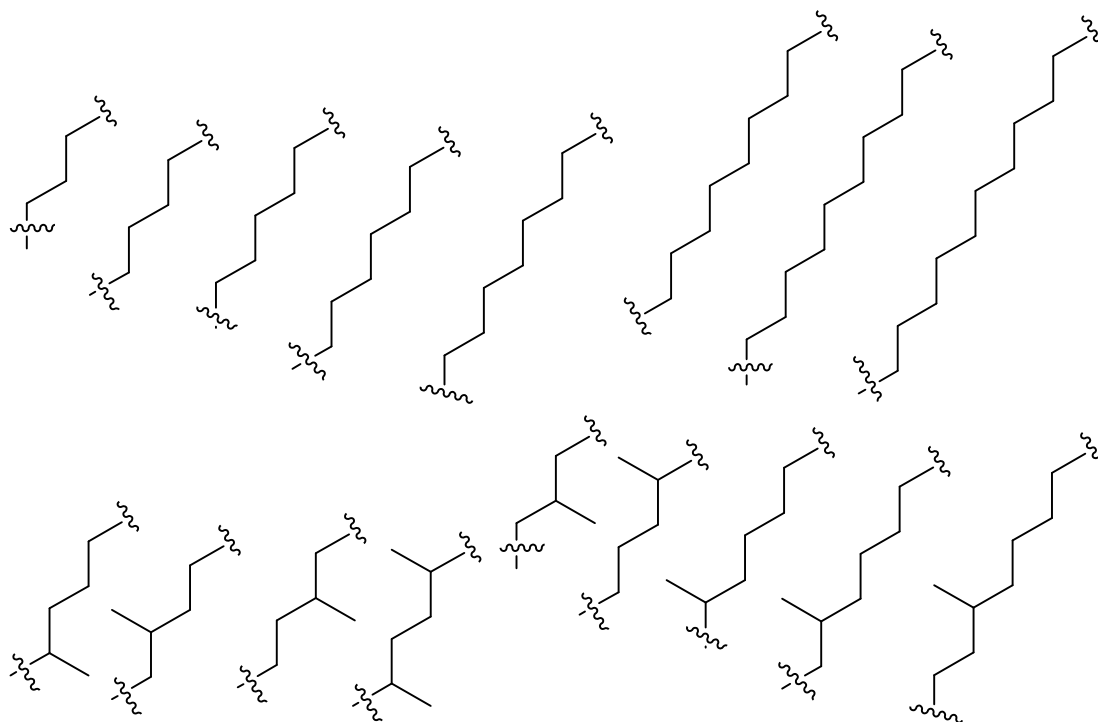
En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C₃-C₁₀) lineal. Los ejemplos de alquilenos (C₃-C₁₀) lineales incluyen,



En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C₃-C₁₀) ramificado. Los alquilenos (C₃-C₁₀) ramificados adecuados incluyen pero no se limitan a:



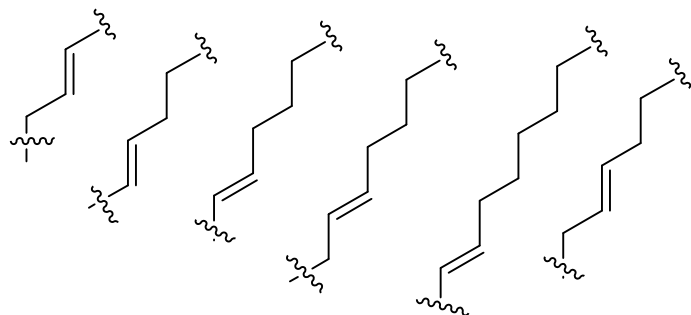
En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C₃-C₁₀) saturado. Los ejemplos incluyen,



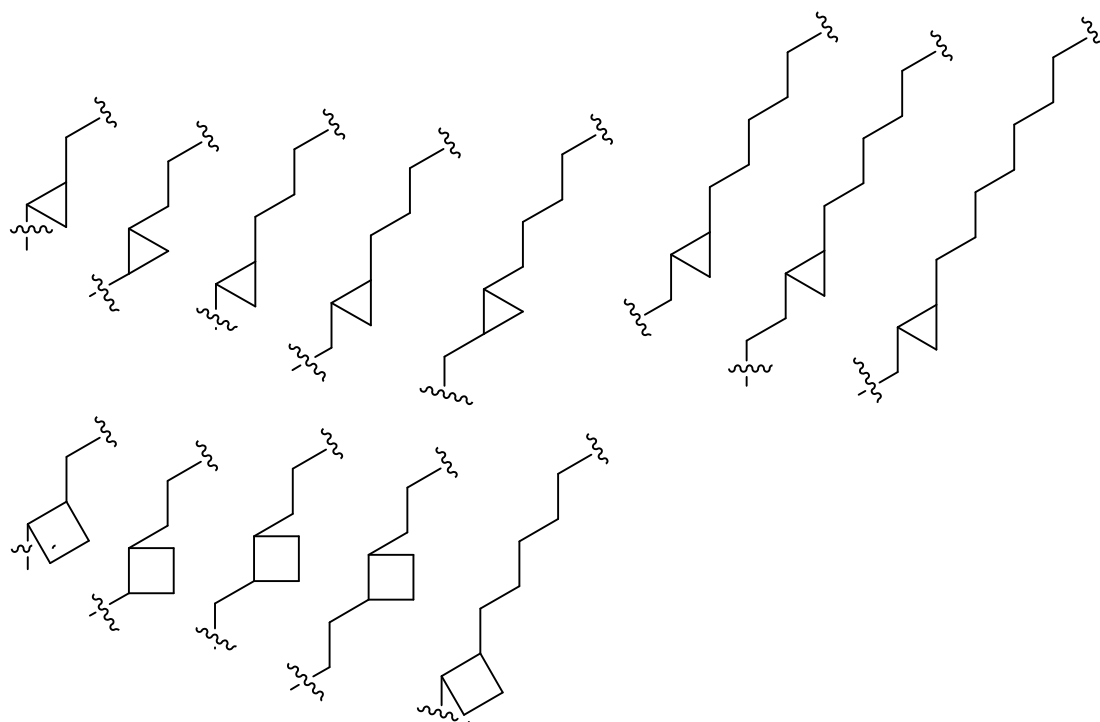
5

En determinadas realizaciones, A es un alquileo (C₃-C₁₀) insaturado. Los alquilenos (C₃-C₁₀) insaturados adecuados incluyen cualquiera de los alquileo (C₃-C₁₀) saturados,

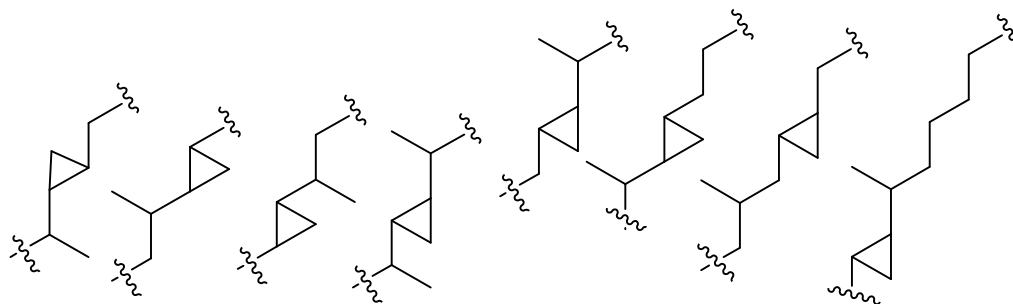
- 10 en donde los hidrógenos se han eliminado y existe uno o más dobles o triples enlaces covalentes entre átomos de carbono adyacentes. Los ejemplos de alquilenos (C₃-C₁₀) insaturados incluyen, pero no se limitan a,



- En otras realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) lineal. Los cicloalquilalquileños (C₃-C₁₀) lineales adecuados incluyen un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) en donde dos carbonos en una cadena están incluidos en un cicloalquilo (C₃-C₁₀). Los ejemplos de
- 5 cicloalquilalquileños (C₃-C₁₀) lineales incluyen, pero no se limitan a,

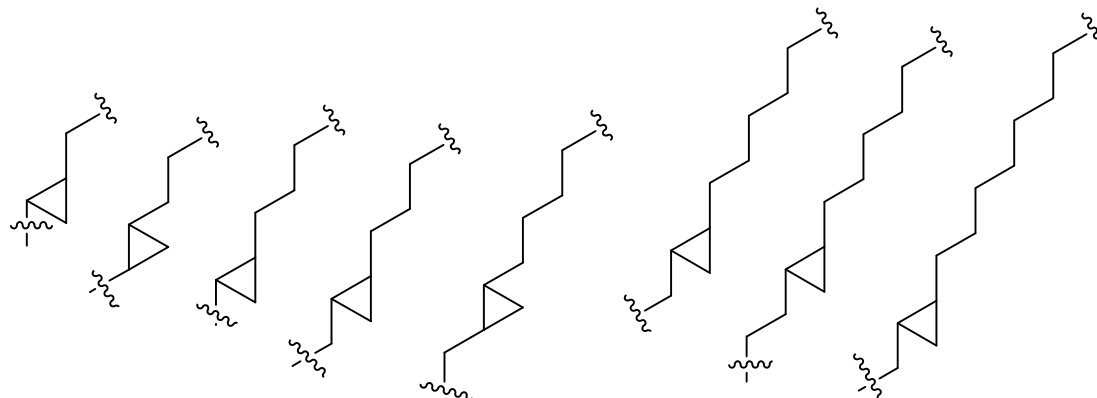


- En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) ramificado.
- 10 Los cicloalquilalquileños (C₃-C₁₀) ramificados adecuados incluyen un alquileo (C₃-C₁₀) ramificado en donde dos carbonos en una cadena están incluidos en un cicloalquilo (C₃-C₁₀). Los ejemplos de cicloalquilalquileños (C₃-C₁₀) incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) saturado.

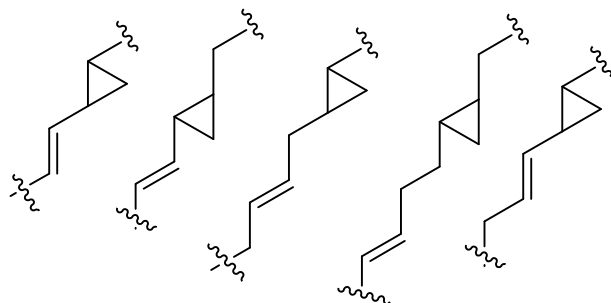
Los ejemplos de cicloalquilalquileos (C₃-C₁₀) saturados incluyen, pero no se limitan a,



5

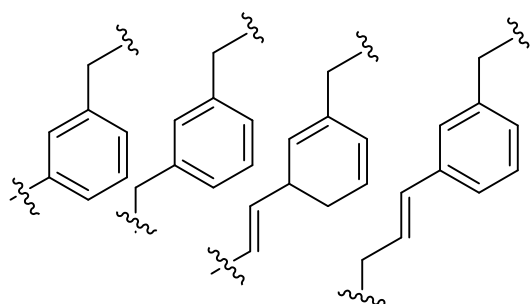
En determinadas realizaciones, A es un cicloalquilalquileo (C₃-C₁₀) insaturado.

Los ejemplos de cicloalquilalquileos (C₃-C₁₀) insaturados incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, A es un fenilalquileo (C₃-C₁₀) insaturado o

10 saturado. Los ejemplos de fenilalquileos (C₃-C₁₀) insaturados y saturados incluyen, pero no se limitan a,



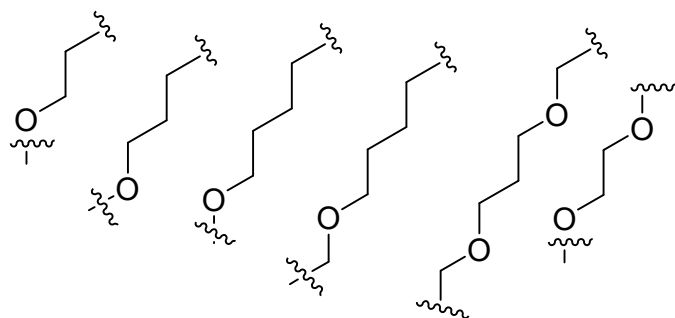
En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, NA, CONR, NRCO, SO_2 y SO_2NR . En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con un resto seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NH. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con O. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con S. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con NR. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con CONR. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con NRCO. En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con SO_2 . En otras realizaciones, uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ en A están opcional e independientemente reemplazados con SO_2NR . A continuación se describirá R con más detalle.

En las realizaciones descritas en el presente documento, R es hidrógeno, alquil C_1 - C_6COOH , COOH , cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6OH , COalquilo C_1 - C_6 o COOalquilo C_1 - C_6 . En determinadas realizaciones, R es hidrógeno, alquil C_1 - C_6COOH , COOH , cicloalquilo C_3 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 o alquil C_1 - C_6OH .

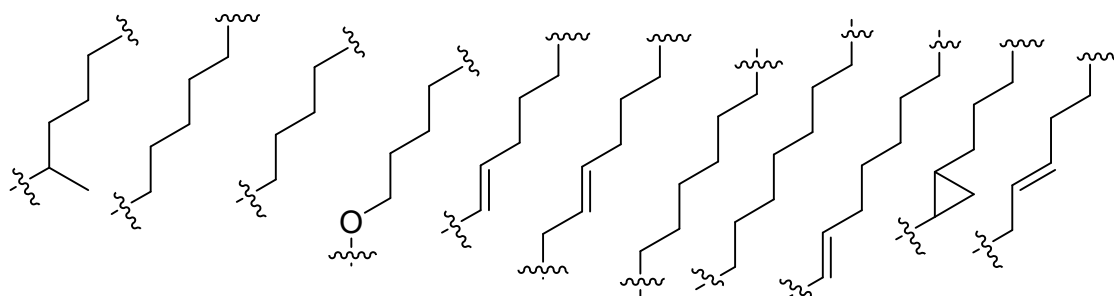
En determinadas realizaciones, R es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R es alquil C_1 - C_6COOH . En determinadas realizaciones, R es COOH . En determinadas realizaciones, R es cicloalquilo C_3 - C_6 . Los ejemplos adecuados de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R es alquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo C_1 - C_6 pueden incluir, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-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 determinadas realizaciones, R es haloalquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos adecuados de haloalquilos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. En determinadas realizaciones, R es alquil C_1 - C_6OH . Los ejemplos de alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol e iso-butanol.

En determinadas realizaciones, R es COalquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COCH_3 . En determinadas realizaciones, R es COOalquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, COOCH_3 .

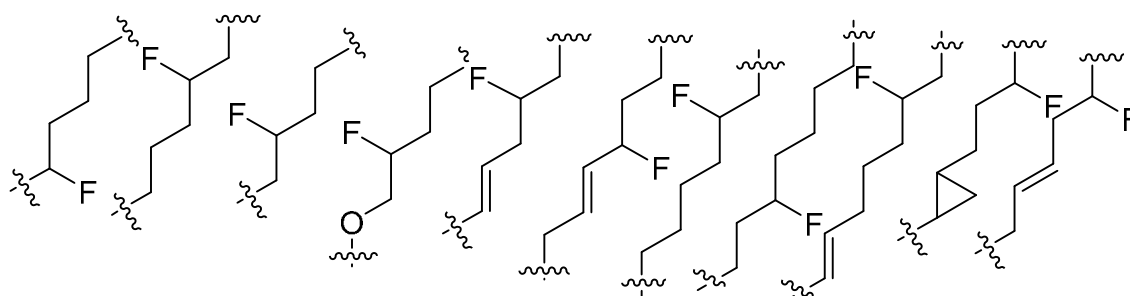
Los ejemplos de dichas realizaciones incluyen, pero no se limitan a,



En determinadas realizaciones, A es



- 5 En determinadas realizaciones, uno o más de los hidrógenos de A se pueden reemplazar con un grupo independientemente seleccionado entre hidroxilo, halógeno y haloalquilo C₁₋₃. Los ejemplos de halógenos adecuados incluyen cloro, bromo, flúor y yodo. En determinadas realizaciones, A es



10

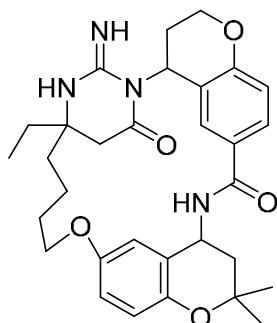
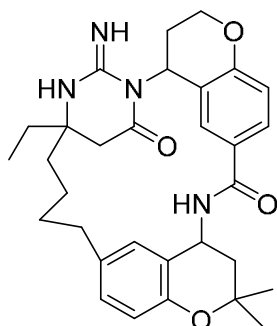
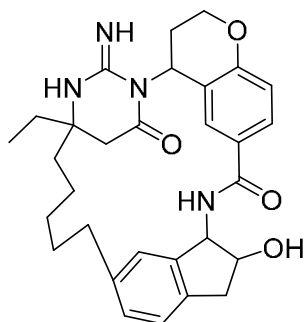
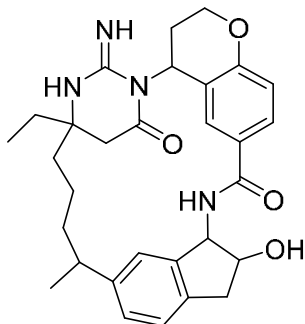
En cada una de las diversas realizaciones de la invención, en los compuestos usados en los métodos del presente documento, cada variable (incluyendo aquellas en cada una de las fórmulas (I)-(VIII) y las diferentes realizaciones de las mismas) se debe entender que cada variable se debe seleccionar

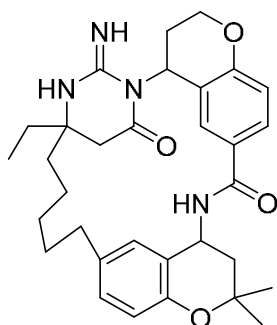
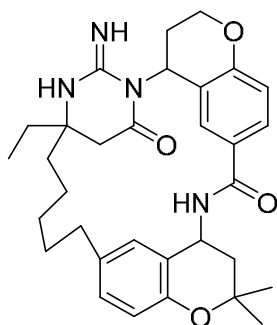
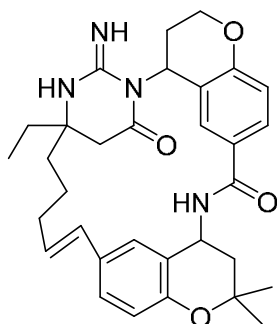
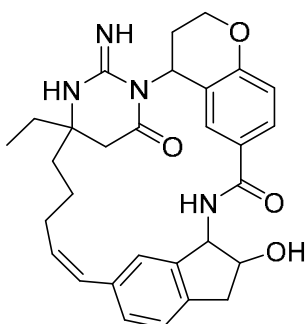
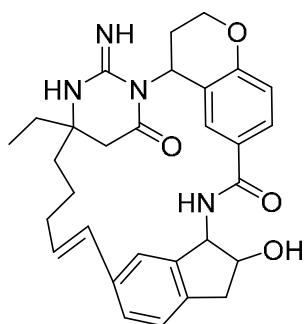
- 15 de manera independiente de las demás a menos que se indique de otro modo.

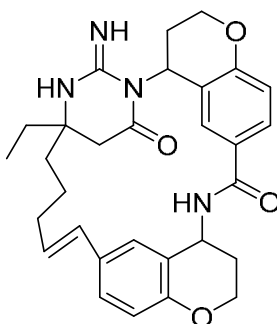
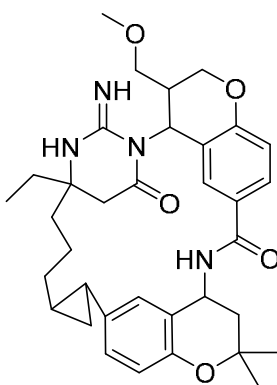
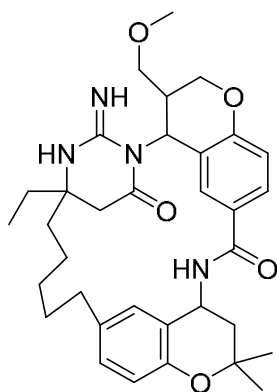
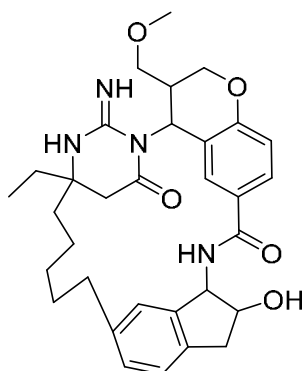
En cada una de las diversas realizaciones de la invención, los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos en cada una de las fórmulas (I)-(VIII) y las diferentes realizaciones de los mismos, pueden existir en formas diferentes de los compuestos tales como, por ejemplo, cualquiera de los solvatos, hidratos, estereoisómeros y tautómeros de

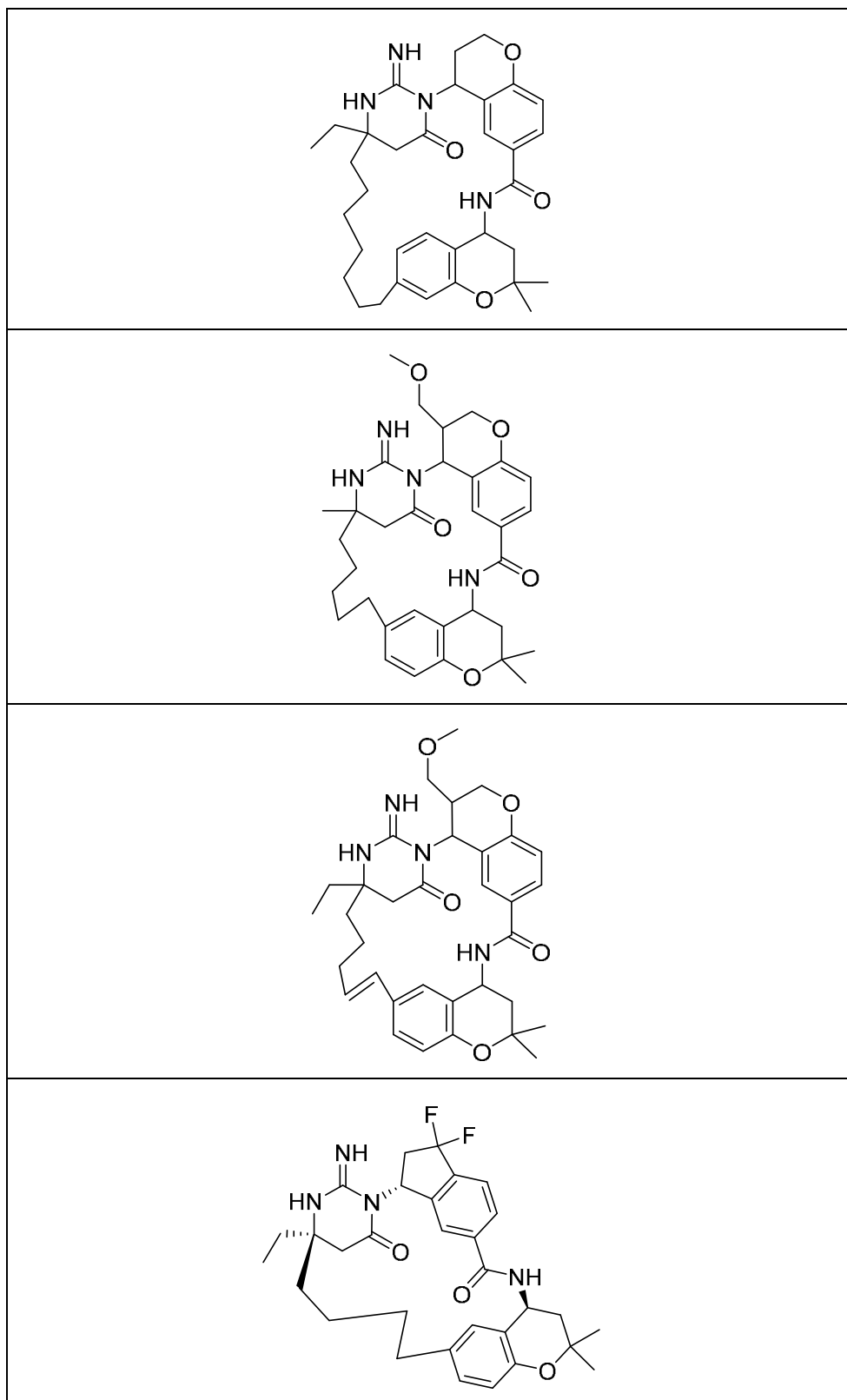
dichos compuestos y de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento incluyen:

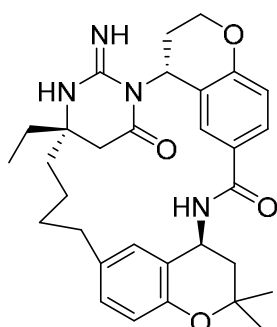
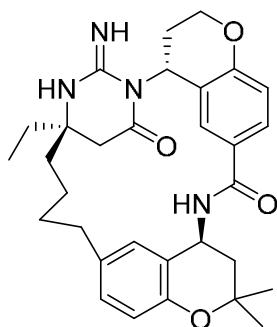
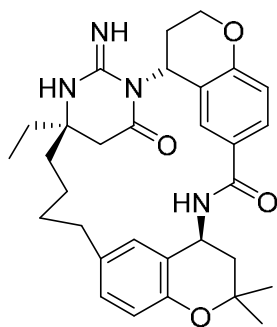
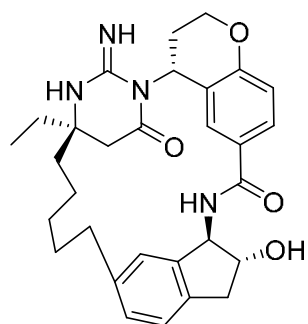
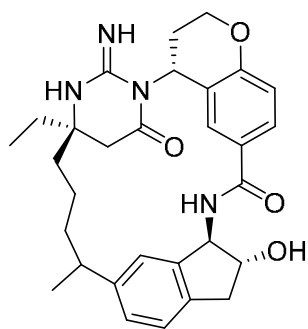


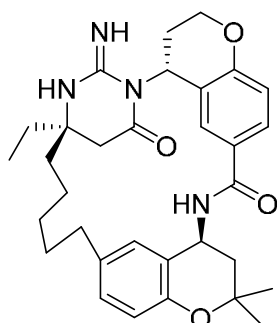
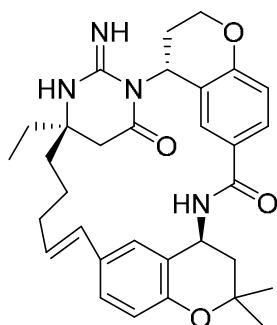
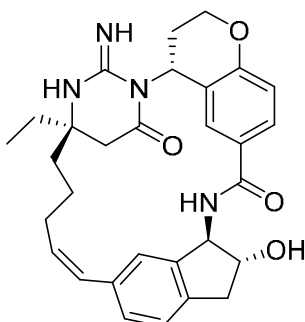
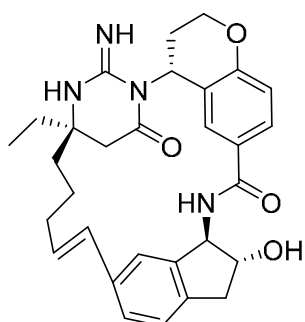
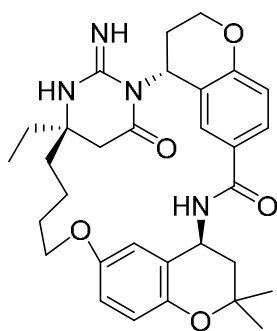


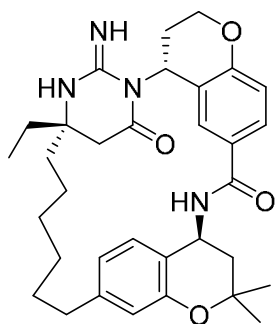
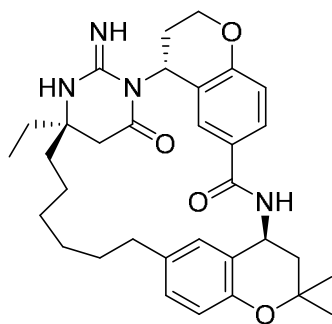
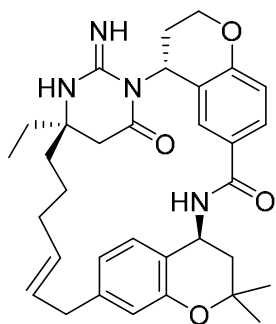
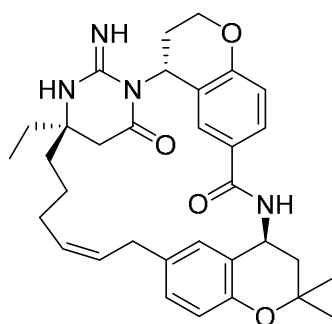
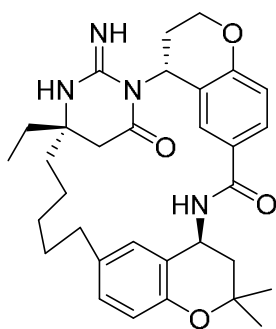


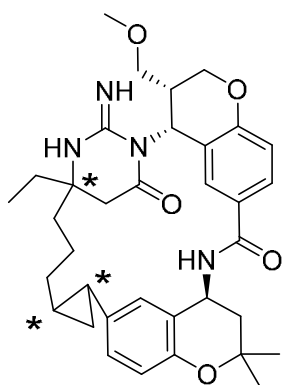
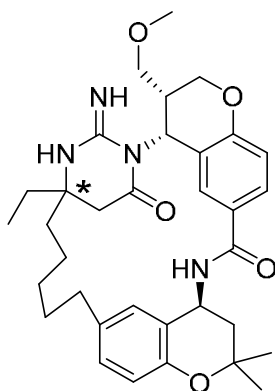
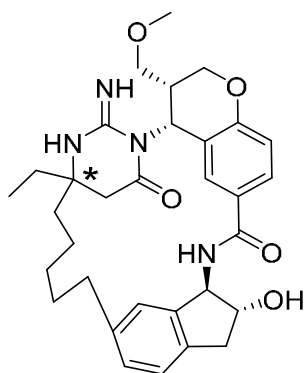
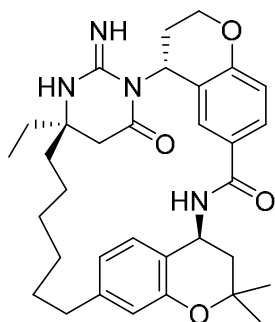


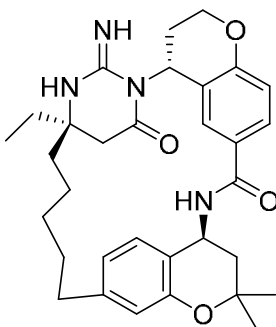
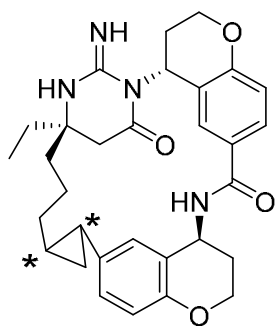
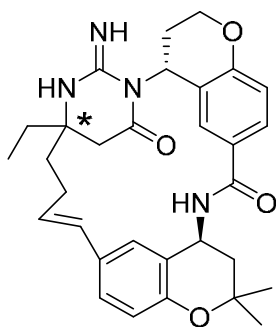
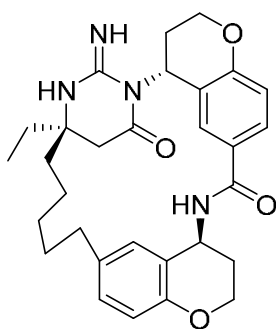
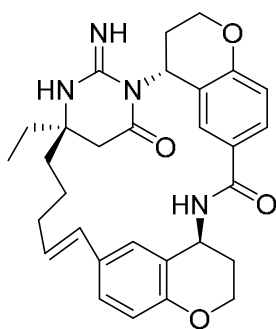
En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento incluyen:

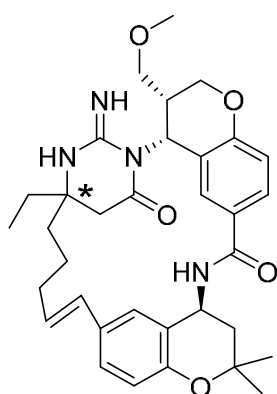
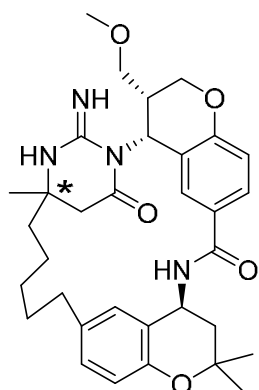
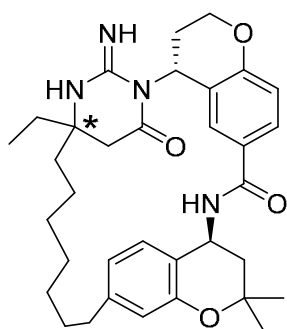
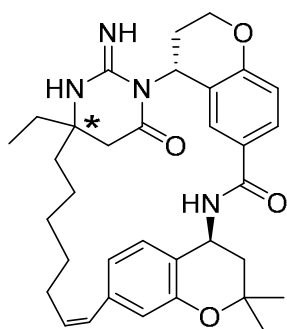


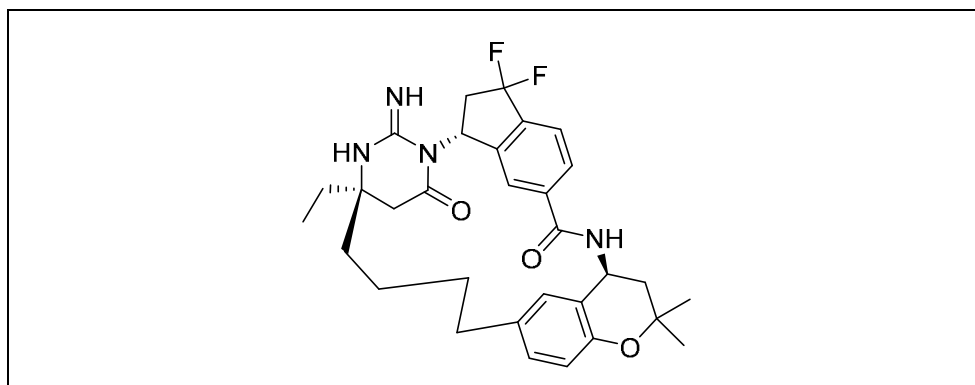












o una sal farmacéuticamente aceptable DE LOS MISMOS.

Definiciones y abreviaturas:

5 Los términos usados en el presente documento tienen su significado habitual y el significado de dichos términos es independiente cada vez que estos aparecen. No obstante y excepto cuando se indique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de manera intercambiable para describir la misma estructura. Estas

10 definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí solo o en combinación con otros términos, a menos que se indique de otro modo. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a la porción "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", arilalquil-, alquilaryl-, "alcoxi", etc.

15 Se entenderá que, en las diversas realizaciones de la invención descritas en el presente documento, cualquier variable no definida de forma explícita en el contexto de la realización es como se define en la fórmula (I).

En las diversas realizaciones descritas en el presente documento, cada variable se selecciona independientemente de las otras a menos que se indique de otro modo.

20 "Resistente a fármacos" significa, en relación con una cepa del parásito *Plasmodium*, una especie de *Plasmodium* que ya no es susceptible a al menos un fármaco previamente eficaz; que ha desarrollado la capacidad de resistir el ataque de al menos un fármaco previamente eficaz. Una cepa resistente a fármaco puede transmitir esa capacidad de resistencia a su progenie. Dicha resistencia puede deberse a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un solo fármaco o a distintos fármacos.

25 "Paciente" incluye tanto a animales humanos como no humanos. Los animales no humanos incluyen los animales de laboratorio y los de compañía, tal como ratones, ratas, primates, monos, chimpancés, grandes simios, perros y gatos domésticos.

"Composición farmacéutica" (o "composición farmacéuticamente aceptable")

significa una composición adecuada para su administración a un paciente. Dichas composiciones pueden contener el compuesto (o compuestos) de la invención puro o mezclas de los mismos o sales, solvatos, profármacos, isómeros o tautómeros de los mismos y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La expresión "composición farmacéutica" también

5 pretende incluir tanto la composición a granel como las formas farmacéuticas individuales de uno o más (por ejemplo dos) principios farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición en masa y cada forma farmacéutica individual
10 puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" anteriormente mencionados. La composición a granel es el material que aún no se ha formado en unidades farmacéuticas individuales. Una unidad farmacéutica a modo de ilustración es una forma farmacéutica tal como comprimidos, píldoras y similares. De manera similar, el método descrito en el presente documento para tratar
15 a un paciente administrándole una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de la composición en masa anteriormente mencionada y formas farmacéuticas individuales.

"Halógeno" y "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

20 "Alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical de cadena de hidrocarburo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, -alquileno (C₁-C₅), incluiría, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-. Un alquileno lineal significa un radical de cadena de hidrocarburo divalente, lineal, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Un
25 alquileno ramificado significa un radical de cadena de hidrocarburo divalente, ramificado, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Un alquileno saturado significa un radical de cadena de hidrocarburo saturado, divalente, que tiene el número indicado de átomos de carbono. Un alquileno insaturado significa un radical de cadena de hidrocarburo divalente que tiene el número indicado de átomos de carbono y uno o más dobles o triples enlaces covalentes en la
30 cadena. Un cicloalquileno significa un radical de cadena de hidrocarburo que tiene el número indicado de átomos de carbono y un resto cicloalquilo en la cadena.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente
35 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de

aproximadamente 1 a

aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal.

"Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6

- 5 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

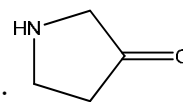
"Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo está reemplazado por un grupo halo definido anteriormente.

- 10 "Arilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y que son como se define en el presente documento. Los ejemplos no
15 limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo. "Arilo monocíclico" significa fenilo.

- "Cicloalquilo" significa un sistema anular mono o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo
20 preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 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 el presente documento. Cicloalquilo monocíclico se refiere a versiones monocíclicas de los restos cicloalquilo descritos en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de
25 cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Cicloalquilos multicíclicos se refiere a anillos multicíclicos, incluyendo bicíclicos, que incluyen un anillo no aromático. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. En determinadas realizaciones, un anillo no aromático está condensado a un anillo aromático.

- 30 "Heterocicloalquilo" (o "heterociclilo") significa un sistema anular monocíclico o multicíclico, saturado o parcialmente saturado, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno,
35 oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente

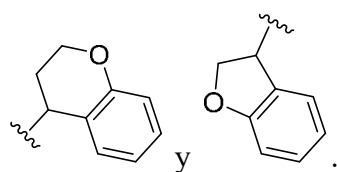
presente en el sistema anular. Los heterociclos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, en forma de un -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; dichas protecciones también se consideran parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, como se describe en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Por lo tanto, el término "óxido", cuando aparece en una definición de una variable en una estructura general descrita en el presente documento, se refiere al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. "Heterociclilo" también incluye anillos en donde =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 se pueden denominar en el presente documento



"oxo". Un ejemplo de dicho resto es la pirrolidinona (o pirrolidona): . Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo monocíclico" se refiere a versiones monocíclicas de los restos heterocicloalquilo descritos en el presente documento e incluye grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4 a 7 miembros que comprenden de 1 a 4 heteroátomos, seleccionándose dichos heteroátomos del anillo de manera independiente entre el grupo que consiste en N, N-óxido, O, S, S-óxido, S(O) y S(O)₂. El punto de unión al resto precursor es cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y sus óxidos. Un ejemplo no limitante de un grupo heterocicloalquilo monocíclico

incluye el resto: .

Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo multicíclicos incluyen, grupos heterocicloalquilo bicíclicos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a,



"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha

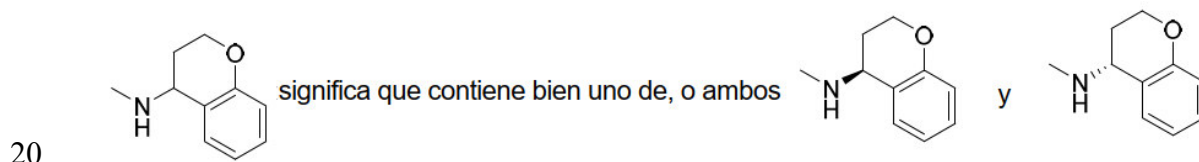
descrito anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi y *n*-butoxi. El enlace con el resto precursor es a través del oxígeno del éter.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en el caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

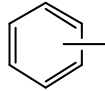
La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, por ejemplo, R^8 en $N(R^8)_2$ o a variable aparece más de una vez en una estructura presentada en el presente documento, las variables pueden ser iguales o diferentes.

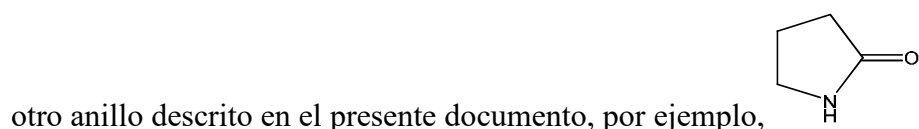
Una línea sólida —, como un enlace generalmente indica una mezcla de, o cualquiera de, los isómeros posibles, por ejemplo, que contiene estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo:



La línea ondulada ~~, como se usa en el presente documento mostrada cruzando una línea que representa un enlace químico, indica un punto de unión con el resto del

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

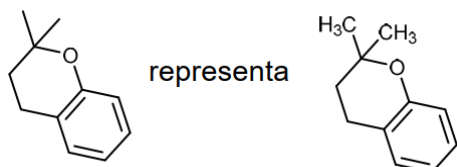
"Oxo" se define como un átomo de oxígeno está unido por un doble enlace a un carbono del anillo en un cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo u



En la presente memoria descriptiva, donde existen múltiples átomos de oxígeno

y/o azufre en un sistema anular, no puede haber ningún oxígeno y/o azufre presente en dicho sistema anular.

Como se sabe bien en la materia, un enlace extraído de un átomo particular en donde no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



En otra realización, los compuestos útiles en los métodos de la invención y/o las composiciones que los comprenden útiles en dichos métodos, se presentan en forma aislada y/o purificada. La expresión "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de aislarlo de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción) o una fuente natural o una combinación de ambos. Por lo tanto, la expresión "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 del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de dicho compuesto, dicho estereoisómero o dicho tautómero) después de haberse obtenido de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con una pureza suficiente para ser adecuados para su uso *in vivo* o en medicina y/o caracterizable por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por los expertos en la materia.

Se debe entender que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en el presente documento se presupone que tiene 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 se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la materia reconocerán los grupos protectores adecuados, así como también pueden dirigirse a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Otra realización proporciona profármacos y/o solvatos de los compuestos la invención. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in*

Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de un fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación puede tener lugar por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Un análisis del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, con tiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1-C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3) y similares.

De manera similar, si un compuesto usado en los métodos de la invención contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α -aminoalcanilo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquil (C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto usado 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 alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -

aminoácido natural o α -aminoácido natural, $-C(OH)C(O)OY^1$ en donde Y^1 es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY^2)Y^3$ en donde Y^2 es alquilo (C_1-C_4) e Y^3 es alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6), $-C(Y^4)Y^5$ en donde Y^4 es H o metilo e Y^5 es mono-N- o di-N,N-alquilaminomorfolino (C_1-C_6), piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

Uno o más compuestos usados en los métodos de la invención puede existir en formas no solvatadas o solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónico y covalente, que incluyen el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H_2O .

Uno o más compuestos usados en los métodos de la invención opcionalmente se puede convertir en un solvato. La preparación de solvatos se conoce en general. Así, por ejemplo M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, **1993**, 3, 601-611, describe la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como en 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 habitual, no limitante, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura por encima de la del ambiente y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan por métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales en forma de un solvato (o hidrato).

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición usada en los métodos de la presente invención eficaz para inhibir las enfermedades mencionadas anteriormente o la actividad enzimática y producir de este modo el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

Otra realización proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos a usar en los métodos de la invención. Por lo tanto, la referencia a un compuesto usado en

los métodos de la invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las

sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene un resto básico, tal como, pero no limitado a una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero no limitado a ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") que están incluidas dentro del término "sal o sales" como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos usados en los métodos de la invención se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosيلات) y similares.

Además, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles 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) Zúrich: 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* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil y dibutilsulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, decil, lauril y estearil cloruros, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por

ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se pretende que la totalidad de dichas sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y sales de bases se consideran equivalentes a las

5

formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Otra realización proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos usados en los métodos de la invención. Dichos ésteres incluyen los grupos siguientes: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres 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 más mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo o mediante un 2,3-di-acil (C₆₋₂₄)glicerol.

Como se menciona en el presente documento, otra realización proporciona tautómeros de los compuestos de la invención para ser utilizados en los métodos del presente documento y las sales, solvatos, esteres y profármacos de dichos tautómeros. Se debe entender que todas las formas tautoméricas de dichos compuestos están dentro del alcance de los compuestos usados en los métodos de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos, cuando están presentes, están incluidas en la invención.

Los compuestos usados en los métodos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos usados en los métodos de la invención, así como las mezclas de los mismos, incluyendo 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 usado en los métodos de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, formas (E) y (Z), así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Otra realización proporciona mezclas diastereoméricas y enantiómeros

individuales de los compuestos usados en los métodos de la invención. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos para los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante

- 5 cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en
- 10 los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos usados en los métodos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse los enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

- 15 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos usados en los métodos de la invención (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como las que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de átomos de carbono asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas
- 20 diastereoméricas, se contemplan como realizaciones dentro del alcance de esta invención, ya que son 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 condensado, ambas formas cis y trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en los
- 25 métodos de la invención).

- Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar
- sustancialmente libres de otras isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la
- 30 presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se pretende aplicar por igual a la sal, solvato, éster y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

- 35 Otra realización proporciona compuestos marcados con isótopos para usarlos en

los métodos de la invención. Tales compuestos son idénticos a los indicados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en 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.

Algunos compuestos marcados con isótopos de la invención (por ejemplo, los marcados con

^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes del presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

En los compuestos usados en los métodos de la invención, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos puede estar enriquecido de forma artificial en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico 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 del 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 deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos de la invención isotópicamente enriquecidos se pueden preparar mediante experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos del presente documento usando reactivos y/o productos intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

Las formas polimórficas de los compuestos usados en los métodos de la invención y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de la invención, están destinadas a estar incluidas en la presente invención.

Métodos de tratamiento

5 La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de infecciones por *Plasmodium* que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más específicamente, los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, los compuestos de
10 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en forma de una composición farmacéutica, que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo o para inhibir la plasmepsina X, que comprende
15 administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho compuesto la fórmula estructural (I) descrita en el sumario de la invención. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica. En el
20 presente documento se proporcionan también diferentes realizaciones de estos métodos, según se describe, más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la actividad de plasmepsina X, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. La invención también se refiere
25 al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina X, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en cualquiera de las realizaciones de la invención en el presente documento son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

30 La presente invención proporciona un método para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo o para inhibir la plasmepsina IX, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho compuesto la fórmula estructural (I) descrita en el sumario de la invención. En algunas realizaciones, los
35 compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran

con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica. En el presente documento se proporcionan también diferentes realizaciones de estos métodos, según se describe, más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la actividad de plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en cualquiera de las realizaciones de la invención en el presente documento son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

La presente invención proporciona un método para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo o para inhibir plasmepsina X y plasmepsina IX, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho compuesto la fórmula estructural (I) descrita en el sumario de la invención. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica. En el presente documento se proporcionan también diferentes realizaciones de estos métodos, según se describe, más adelante.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de plasmepsina X y plasmepsina IX, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo. Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en cualquiera de las realizaciones de la invención en el presente documento son útiles para cualquiera de los usos anteriores.

Los métodos de la presente invención son útiles para tratar el paludismo dado que inhiben la aparición, el crecimiento o la progresión de la afección, mejoran los síntomas de la afección, causan la regresión de la afección, curan la afección o mejoran de otro modo el bienestar general de un sujeto aquejado de, o en riesgo de, contraer la afección. Por lo tanto, de acuerdo con la materia objeto divulgada en el presente documento, las expresiones "tratar", "para tratar" y sus variaciones gramaticales, así como la expresión "método de tratamiento", pretenden

incluir cualquier intervención terapéutica deseada, que incluye, pero no se limita a, un método para tratar una infección existente en un sujeto infectado, tal como en un sujeto que ha estado expuesto a un parásito como se divulga en el presente documento.

Las realizaciones de la invención también incluyen uno o más de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento o una composición para o (iii) para su uso 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 la 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 del inicio, gravedad o progresión de la enfermedad o enfermedades asociadas a *Plasmodium*, que incluyen, pero no se limitan a: el paludismo.

Por consiguiente, otra realización proporciona métodos para el tratamiento del paludismo o para el tratamiento de la infección por *Plasmodium*, que comprenden la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un éster o un profármaco del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales descritos a continuación. En determinadas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento del paludismo o para el tratamiento de una infección por *Plasmodium*, que comprenden la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un éster o un profármaco del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes antipalúdicos adicionales. En determinadas realizaciones, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento de la paludismo mediante la inhibición de plasmepsina X, IX y al menos otro mecanismo, que comprenden la administración de combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, éster o profármaco del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes antipalúdicos adicionales, en donde los agentes antipalúdicos adicionales actúan mediante un mecanismo diferente que inhibe la plasmepsina IX o la plasmepsina X. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden confirmar mediante diversos ensayos farmacológicos.

Dosificación y administración

Otra realización proporciona las pautas posológicas y formas farmacéuticas adecuadas de los compuestos usados en los métodos de la invención. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad las dosis adecuadas para administrar los compuestos usados en los métodos de la invención a los pacientes, por ejemplo, el médico especialista, el farmacéutico u otro profesional experto, y pueden variar según la salud, la edad y el peso del paciente, la frecuencia de administración, su uso con otros principios activos y/o las indicaciones para las que se administran los compuestos. Las dosis pueden variar de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de dicho compuesto. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse a de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, en realizaciones específicas de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, en realizaciones específicas de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En otra realización, una pauta posológica diaria recomendada habitual para administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, en realizaciones específicas de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

Como se ha analizado anteriormente, la cantidad y la frecuencia de la administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regulará de acuerdo con criterio de médico especialista en consideración con factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se estén tratando.

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

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

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Otra realización proporciona composiciones para su uso que comprenden un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulado

para administración transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden estar en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

Otra realización proporciona composiciones para su uso que comprenden un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formuladas para administración subcutánea. Otra realización proporciona composiciones para su uso adecuadas para administración oral. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso que la preparación farmacéutica comprenda uno o más compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prepararse en una forma farmacéutica unitaria. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado. Se considera que cada una de las alternativas anteriores está incluida en las diferentes realizaciones de la invención.

Cuando se usan junto con uno o más de otros agentes terapéuticos ("terapia de combinación"), los compuestos usados en los métodos de esta invención, es decir, los compuestos de fórmulas (I)-(VIII), se pueden administrar juntos o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos de la invención se pueden administrar antes o después del uno o más de otros agentes terapéuticos, según determinen los expertos en la materia o las preferencias del paciente.

Si se formulan en forma de una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéutico activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación.

Terapia de combinación

Otra realización proporciona métodos de tratamiento que usan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de la invención, bien en forma del producto químico puro u, opcionalmente, comprendiendo además otros ingredientes. Dichas composiciones se contemplan para su preparación y uso solas o en terapias de combinación. Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la invención, los transportadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Se conocen en la técnica vehículos sólidos adecuados, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos,

oblas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

5 Los ejemplos no limitantes de otros fármacos y agentes activos adicionales útiles para el tratamiento del paludismo, incluyen lo siguiente: Coartem® (Novartis International AG, Basilea, Suiza; arteméter + lumefantrina), Eurartesim® (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Roma, Italia; dihidroartemisinina-piperaquina), Piramax® (Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd., Seúl, Corea; pironaridina-artesunato), ASAQ Winthrop® (Sanofi SA (Gentilly, Francia)/DNDi
10 (Ginebra, Suiza); artesunato + amodiaquina), ASMQ (Cipla Limited (Bombai, India)/DNDi, artesunato + mefloquina), SPAQ-CO™ (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd. (Shanghái), amodiaquina + sulfadoxina, pirimetamina), Artesun® (Guilin Pharmaceutical, artesunato), arteméter, artesunato, dihidroartemisinina, lumefantrina, amodiaquina, mefloquina, piperaquina, quinina, cloroquina, atovacuona y proguanilo y sulfadoxina-pirimetamina, Tafenoquina
15 (Glaxosmithkline), OZ439/PQP (Sanofi), OZ439/FQ (Sanofi), KAE609 (Novartis), KAF156 (Novartis), DSM265 (NIH/Takeda) y MK-4815 (Merck & Co., Inc., Powles *et al.*, *Antimicrobial Agents y Chemotherapy* 56(5): 2414–2419 (2012)). La selección de dichos principios activos adicionales estará conforme con las enfermedades o trastornos actuales para los que se desea el tratamiento, según determine el
20 médico especialista u otro profesional del cuidado de la salud.

Por lo tanto, la invención también proporciona métodos para usar los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para inhibir plasmepsina X, plasmepsina IX o plasmepsina X y IX, para tratar una infección por *Plasmodium* o para tratar el paludismo, en donde el método comprende además administrar a un sujeto que lo
25 necesita, uno o más agentes antipalúdicos adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más agentes antipalúdicos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en: arteméter, lumefantrina, dihidroartemisinina, piperaquina, pironaridina, artesunato, amodiaquina, mefloquina, sulfadoxina, pirimetamina, lumefantrina, quinina, cloroquina, atovacuona y proguanilo.

30

EJEMPLOS

A continuación se muestran los significados de las abreviaturas de los ejemplos.

ACN = MeCN = CH₃CN = acetonitrilo

AcOH = ácido acético

35 AIBN = azobisisobutironitrilo

Ar = argón

BBr₃ = tribromuro de boro

BF₃ Et₂O = eterato de trifluoruro de boro

Boc₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo

5 Cbz = carboxibencilo

CbzOSu = N-(benciloxicarbonilo)succinimida

CBr₄ = tetrabromometano

CCl₄ = tetracloruro de carbono

CELITE = tierra de diatomeas Conc. = concentrado

10 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

15 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA = DIEA = N,N-diisopropiletilamina o base de Hünig

DMA = dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

20 DMP = peryodinano de Dess–Martin

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPE = 1,2-Bis(difenilfosfino)etano

DPPF = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

EDCI = EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

25 Et₂O = éter dietílico

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Et₃SiH = trietilsilano

h = horas

30 H₂ = hidrógeno

HATU = 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HCl = ácido clorhídrico

HFBA = ácido heptafluorobutírico

35 HOAc = ácido acético

I_2 = yodo

IPA = alcohol isopropílico

$[Ir(cod)Cl]_2$ = dímero de cloruro de iridio y ciclooctadieno

K_2CO_3 = carbonato potásico

5 K_3PO_4 = fosfato tripotásico

KF = fluoruro potásico

KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio

KOTMS = trimetilsilanolato potásico

LCMS = cromatografía líquida-espectrometría de masas

10 LDA = diisopropilamida de litio

LHMDS = LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio

$LiAlH_4$ = hidruro de litio y aluminio

LiOH = hidróxido de litio

min = minutos

15 Me = metilo

MeCN = acetonitrilo

MeOH = CH_3OH = metanol

$MgSO_4$ = sulfato de magnesio

MsCl = cloruro de metanosulfonilo

20 N_2 = nitrógeno

$NaBH_4$ = borohidrato sódico

NaH = hidruro sódico

$NaHCO_3$ = hidrogenocarbonato sódico

$NaIO_4$ = peryodato sódico

25 NaOH = hidróxido sódico

Na_2CO_3 = carbonato sódico

Na_2SO_3 = sulfito sódico

Na_2SO_4 = sulfato sódico

NH_4Cl = cloruro de amonio

30 NH_4OH = hidróxido de amonio

NH_4OAc = acetato amónico

NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida sódica

OMs = mesilato

OTs = tosilato

35 OTf = trifluorometanosulfonilo

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ = catalizador de Pearlman - hidróxido de paladio sobre carbono-C

Pd-C = paladio sobre carbono-C

$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}_2]$ = dímero de cloruro de alilpaladio (II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

5 PPh_3 = trifenilfosfina

$\text{RuO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ = óxido de rutenio (IV) hidrato

RP-HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa

SFC = cromatografía de fluidos supercríticos

TBDPS-Cl = TBSCl = *terc*-butil(cloro)difenilsilano

10 TEA = Et_3N = trietilamina

TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

$\text{Ti}(\text{EtO})_4$ = etóxido de titanio

15 TMS = trimetilsililo

TMSOTf = trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

TsOH = ácido p-toluenosulfónico

CDCl_3 = cloroformo pesado

CD_3OD = metanol pesado

20

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

A continuación se muestran los significados de las abreviaturas de los espectros de resonancia magnética nuclear:

s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, ddd = doblete de dobletes, Sept.

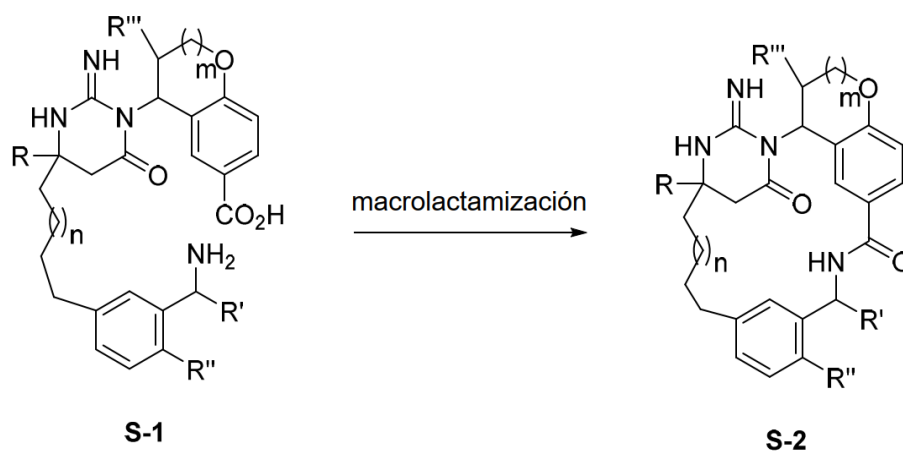
25 = septuplete, t = triplete, m = multiplete, a = ancho, s a = singlete ancho, c = cuadruplete

J = constante de acoplamiento y Hz = hercio.

En los esquemas y ejemplos a continuación, se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta divulgación. Los materiales de partida y los productos intermedios se adquirieron en el mercado de fuentes de catálogo habituales o se prepararon usando

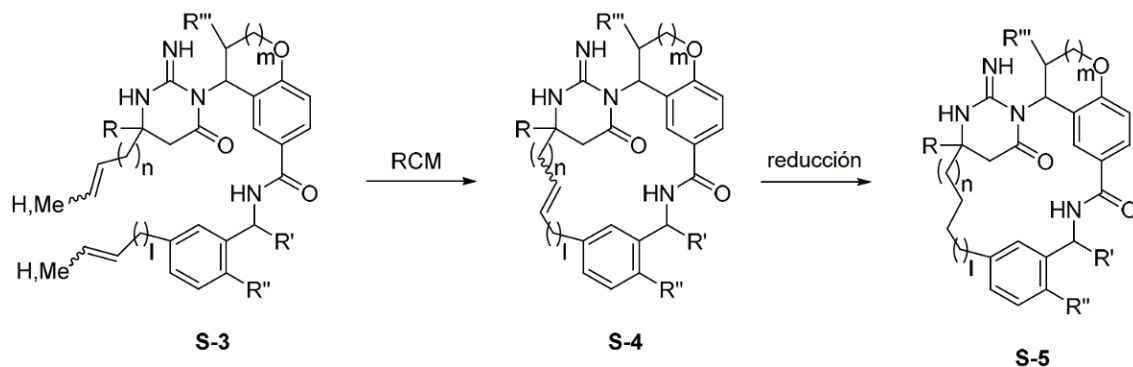
30 procedimientos conocidos o como

se ilustre de otro modo. En los esquemas siguientes se describen algunas rutas que se aplican con frecuencia a los compuestos de fórmula I. 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.

ESQUEMA 1

5

Los compuestos de fórmula **S-2** se preparan a partir de **S-1** por macrolactamización usando reactivos de acoplamiento de amida.

ESQUEMA 2

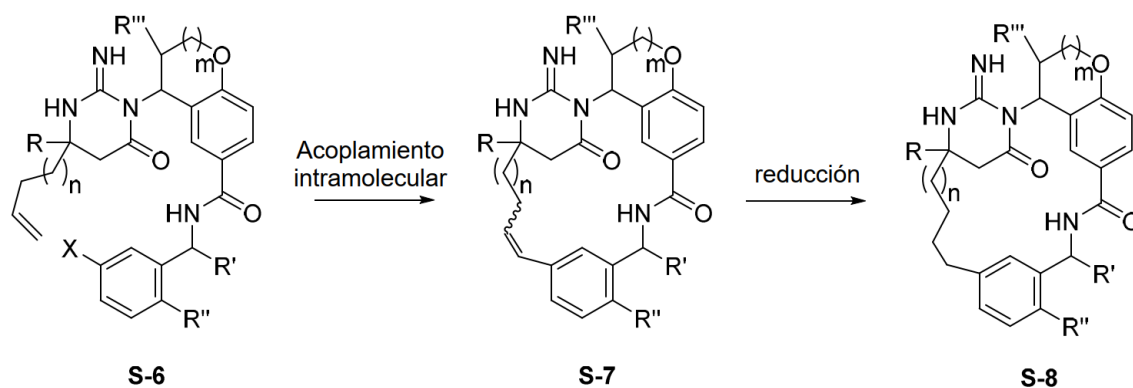
10

Los compuestos intermedios de fórmula **S-4** se preparan a partir de **S-3** después de reacciones de metátesis de cierre del anillo (RCM) usando catalizadores tales como los catalizadores de 2^a generación de Grubbs, de Zhan y de Hoveyda/Grubbs. Los dobles enlaces de **S-4** se pueden reducir en condiciones, por ejemplo, de hidrogenación para proporcionar los productos de fórmula **S-5**.

15

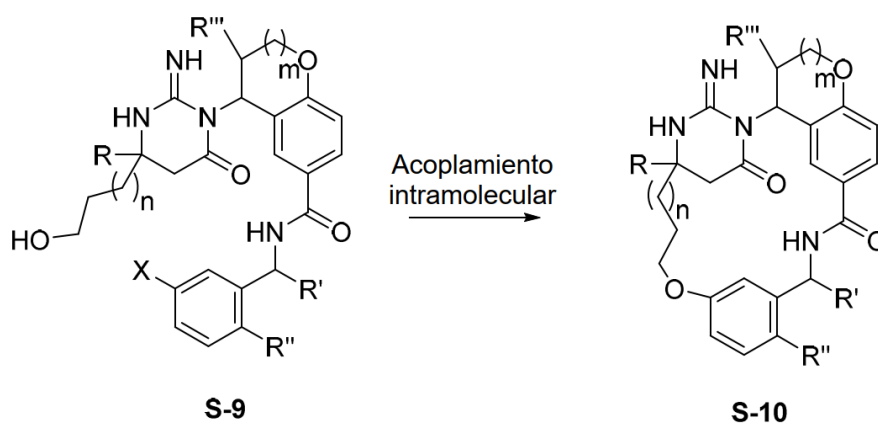
ESQUEMA 3

20



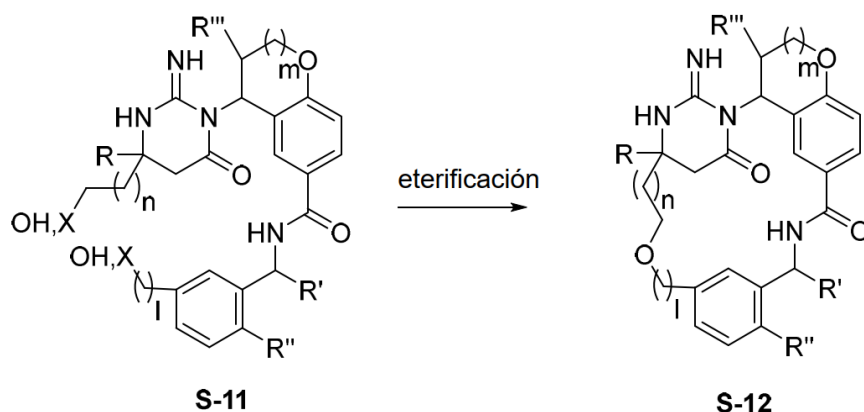
Los compuestos intermedios de fórmula **S-7** se preparan a partir de **S-6**, en el que X es un halógeno tal como Cl, Br y I, después de reacciones de acoplamiento cruzado intramoleculares catalizadas por metal de transición tales como las reacciones de Heck. Los dobles enlaces resultantes en **S-7** se pueden reducir en condiciones, por ejemplo, de hidrogenación para proporcionar los productos de fórmula **S-8**.

ESQUEMA 4



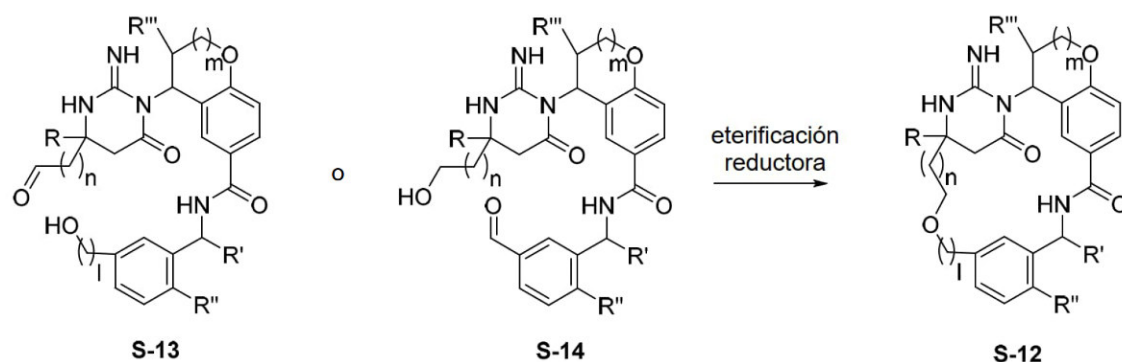
Los productos de fórmula **S-10** se preparan a partir de **S-9**, en el que X es un halógeno tal como Cl, Br y I, después de reacciones de acoplamiento cruzado intramoleculares catalizadas por metal de transición tales como las reacciones de acoplamiento C-O catalizadas por paladio.

ESQUEMA 5



Los productos de fórmula **S-12** se preparan a partir de **S-11** después de reacciones S_N2 intramoleculares entre un alcohol y X, en la que X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs, OTs u OTf. Los productos de fórmula **S-12** también se preparan a partir de los dioles **S-11** después de condiciones de deshidratación usando un ácido u otros reactivos de deshidratación.

ESQUEMA 6



Los productos de fórmula **S-12** se preparan a partir de los productos intermedios **S-13** o **S-14** después de eterificación reductora intramolecular usando condiciones tales como TMSOTf y Et_3SiH .

Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se llevaron a cabo en el interior de una caja de guantes o en atmósfera de nitrógeno o argón usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó por cromatografía analítica de capa fina (TLC) realizada habitualmente con placas de TLC recubiertas previamente de E. Merck, gel de sílice 60F-254, espesor de capa de 0,25 mm o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).

Habitualmente, el sistema de LC-MS analítica usado consistió en una plataforma ZQTM de Waters con ionización por electropulverización en modo de detección de iones positivos con un Agilent 1100 series HPLC con automuestreador. La columna normalmente fue una Xterra

MS C18, 3,0 × 50 mm, 5 μm de Waters o una Acquity UPLC® BEH C18 1,0 x 50 mm, 1,7 μm de Waters. El caudal fue de 1 ml/min y el volumen de inyección fue de 10 μl. La detección UV estaba en el intervalo de 210–400 nm. La fase móvil consistía en disolvente A (agua más TFA al 0,05 %) y disolvente B (MeCN más TFA al 0,05 %) con un gradiente del 100 % del disolvente A durante 0,7 min cambiando al 100 % del disolvente B durante 3,75 min, mantenido durante 1,1 min, después revertido al 100 % del disolvente A durante 0,2 min.

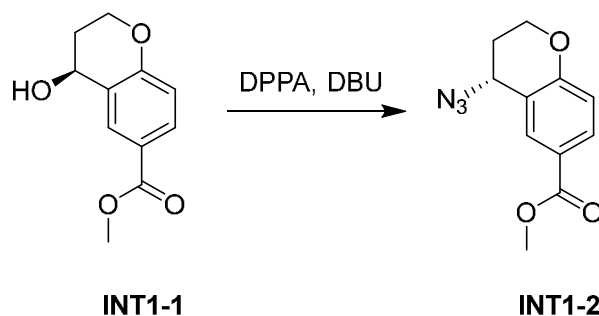
Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron normalmente usando un sistema dirigido por espectrometría de masas o un sistema no guiado por masas. Por lo general, se realizaron en una estación de trabajo de cromatografía Waters configurada con un sistema de LC-MS que consistía en: sistema de MS Waters ZQ™ de cuad. único con ionización por electropulverización, bomba de gradiente Waters 2525, inyector/recolector Waters 2767, detector de PDA Waters 996, las condiciones de MS de: 150-750 amu, electropulverización positiva, recolección activada por MS y una columna SUNFIRE® C-18 5 micrómetros, de 30 mm (di) x 100 mm de Waters. Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo (10-100 %) en agua que contenía TFA al 0,1 %. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min, el volumen de inyección fue de 1800 μl y el intervalo de detección UV fue de 210–400 nm. Un sistema de HPLC preparativa alternativo usado 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 o bien una columna Phenomenex Gemini-NX C-18 5 micrómetros, de 50 mm (id) x 250 mm o una columna Waters XBridge™ C-18 5 micrómetros OBD™, de 30 mm (di) x 250 mm. Las fases móviles consistieron en mezclas de acetonitrilo (0-75 %) en agua que contenía (NH₄)HCO₃ 5 mmol. Los caudales se mantuvieron a 50 ml/min para la columna Waters Xbridge™ y a 90 ml/min para la columna Phenomenex Gemini. El volumen de inyección varió entre 1000-8000 μl y el intervalo de detección UV fue 210–400 nm. Los gradientes de fase móvil se optimizaron para los compuestos individuales. Las reacciones realizadas usando radiación con microondas se llevaron a cabo normalmente usando un Emrys Optimizer fabricado por Personal Chemistry, o un Initiator fabricado por Biotage. La concentración de las soluciones se realizó en un rotavapor a presión reducida. Normalmente, la cromatografía ultrarrápida se realizó usando un aparato de cromatografía ultrarrápida Biotage® (Dyax Corp.), un aparato ISCO CombiFlash® Rf o un ISCO CombiFlash® Companion XL sobre gel de sílice (32-63 μM, tamaño de poro 60 Å) en cartuchos precargados del tamaño indicado. Los espectros de RMN ¹H se registraron en espectrómetros de 500 MHz en soluciones de CDCl₃, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón (ppm). Se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en las soluciones de CDCl₃ y se usó el pico residual de CH₃OH o TMS como referencia interna en las soluciones de CD₃OD. Las constantes de acoplamiento (J) se informaron en

hertzios (Hz). Lo más común fue realizar la cromatografía analítica quiral en una de las columnas CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA o CHIRALCEL® OJ (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con un porcentaje conocido de etanol en hexano (% de Et/Hex) o isopropanol en heptano (% de IPA/Hep) como sistemas disolventes isocráticos. La cromatografía preparativa quiral se llevó a cabo en una de las columnas CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) con los sistemas disolventes isocráticos deseados identificados en una cromatografía analítica quiral o en condiciones de fluidos supercríticos (SFC).

Se entiende que un centro quiral en un compuesto puede existir en la estereoconfiguración "*S*" o "*R*" o en forma de una mezcla de ambas. Dentro de una molécula, cada enlace dibujado como una línea recta a partir de un centro quiral incluye tanto el estereoisómero (*R*) como el (*S*) así como mezclas de los mismos.

PRODUCTO INTERMEDIO 1

Preparación del producto intermedio 1-2

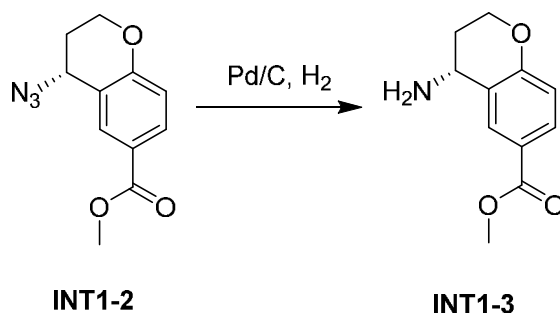


Se añadió DBU (21,72 ml, 144 mmol) y difenilfosfinilo a una mezcla de (*S*)-4-hidroxicroman-6-carboxilato de metilo (**INT1-1**) (10 g, 48,0 mmol) en THF (80 ml). Después se añadió azida (35,0 g, 144 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 330 g de SepaFlash®, Eluyente de EtOAc al 15 %/éter de petróleo, gradiente a 50 ml/min) para dar (*R*)-4-azidocroman-6-carboxilato de metilo (**INT1-2**).

MS (ESI) *m/z* 234,0 (M+H⁺)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,93-7,96 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H)

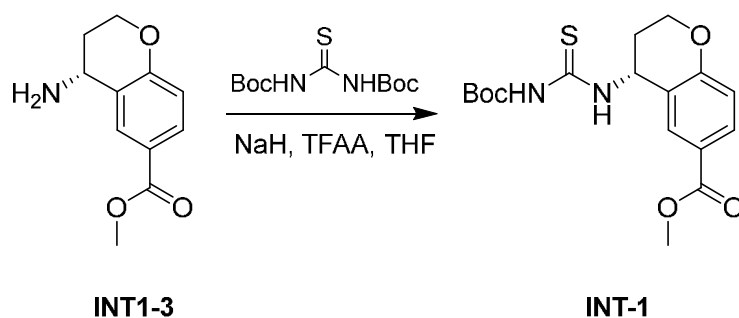
Preparación del producto intermedio 1-3



Se añadió Pd-C (2,510 g, 4,72 mmol) a una solución de (R)-4-azidocroman-6-carboxilato de metilo (**INT1-2**) (11 g, 47,2 mmol) en THF (200 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con H₂ (tres veces). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (103,421 KPa (15 psi)). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (R)-4-aminocroman-6-carboxilato de metilo (**INT1-3**).

MS (ESI) *m/z*: 191,1 (**M-17+H⁺**)

Preparación del producto intermedio 1



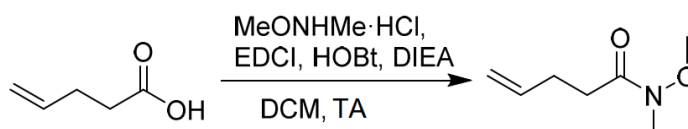
Se añadió hidruro sódico (3,77 g, 94 mmol) a una solución de N,N-bisboc-tiourea (16,94 g, 61,3 mmol) en THF (250 ml) a 0 °C en porciones en atmósfera de N₂. Después de 1 h a esta temperatura, se añadió 2,2,2-anhídrido trifluoroacético (8,82 ml, 61,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución de (R)-4-aminocroman-6-carboxilato de metilo (**INT1-3**) (9,77 g, 47,1 mmol) en THF (50 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 220 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 20 %/éter de petróleo, gradiente a 50 ml/min) para proporcionar (R)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)thioureido)croman-6-carboxilato de metilo (**INT-1**).

MS (ESI) *m/z*: 367,1 (**M+H⁺**)

RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,0, 9,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

5 **PRODUCTO INTERMEDIO 2**

Preparación del producto intermedio 2-2



INT2-1

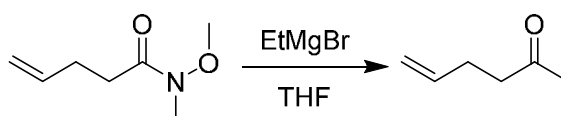
INT2-2

A una solución de ácido pent-4-enoico (**INT2-1**) (40 g, 400 mmol), EDCI (92 g, 479 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (64,8 g, 479 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-
 10 amina (279 ml, 1598 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (54,6 g, 559 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . La LCMS mostró la masa deseada. La mezcla se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por
 15 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 220 g, eluyente de acetato de etilo al 8 %/éter de petróleo, gradiente a 50 ml/min) para proporcionar N-metoxi-N-metilpent-4-enamida (**INT2-2**).

MS (ESI) m/z 144,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 5,83-5,92 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H),
 20 3,18 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H)

Preparación del producto intermedio 2-3



INT2-2

INT2-3

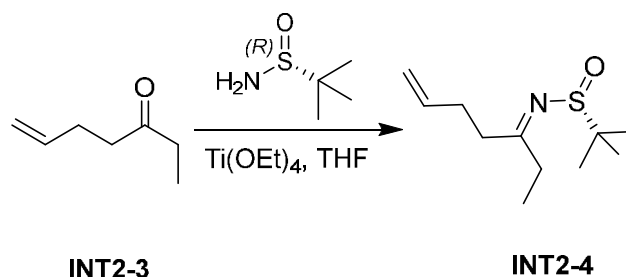
A una solución de N-metoxi-N-metilpent-4-enamida (**INT2-2**) (20 g, 140 mmol)
 25 en THF (200 ml) en atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió después bromuro de etilmagnesio (69,8 ml, 210 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de N_2 . La TLC mostró un nuevo punto. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se

secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®;

columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 5 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar hept-6-en-3-ona (**INT2-3**).

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 5,78-5,83 (m, 1H), 4,92-5,07 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,43 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,29-2,37 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

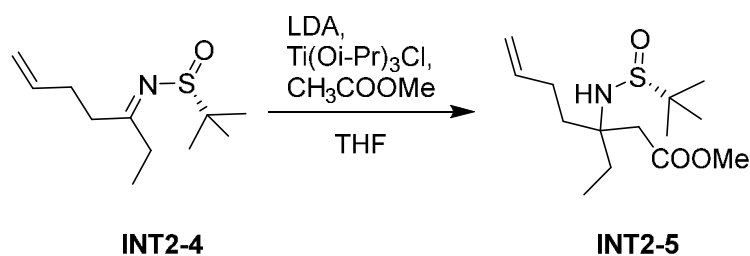
Preparación del producto intermedio 2-4



- 10 A una solución de hept-6-en-3-ona (**INT2-3**) (10 g, 89 mmol) en THF (100 ml) se le añadió (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,97 g, 107 mmol) seguido de $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ (37,5 ml, 178 mmol), después la reacción se agitó a 75 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . La TLC
- 15 mostró puntos nuevos. La mezcla final se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (200 ml), se agitó 15 min, después una solución acuosa saturada enfriada con hielo de bicarbonato sódico (50 ml) y Na_2SO_4 después se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 8 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar (R,E)-N-(hept-6-en-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**INT2-4**).
- MS (ESI) m/z 216,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺**

- 20 RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 5,73-5,88 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 2H), 2,64-2,87 (m, 2H), 2,31-2,58 (m, 4H), 1,22 (s, 9H), 1,05-1,20 (m, 3H)

Preparación del producto intermedio 2-5



- 25 A una solución de diisopropilamina (19,64 ml, 139 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78 °C se le añadió butilitio (55,7 ml, 139 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 . La

reacción se agitó a 0 °C durante 30 min para hacer LDA.

Se añadieron macetato de etilo (7,48 ml, 93 mmol) y Ti(OiPr)₃Cl (116 ml, 116 mmol) a THF anhidro (90 ml). Después se añadió LDA (76 ml, 93 mmol) gota a gota a la mezcla a -78 °C.

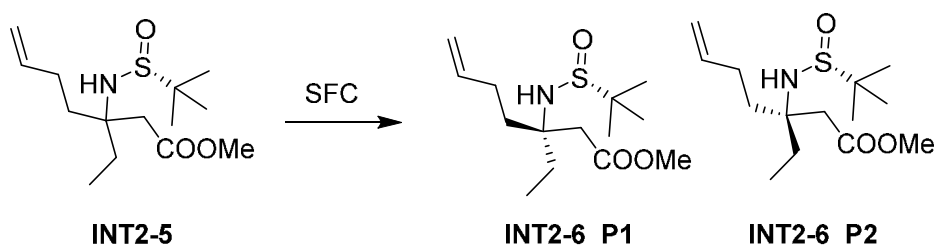
Después de 1 h, se añadió una solución de (R,E)-N-(hept-6-en-3-iliden)-2-metilpropan-2-

- 5 sulfinaamida (**INT2-4**) (10 g, 46,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. No hubo ningún cambio en el color y era amarillo. La LCMS mostró una masa principal de DP. La mezcla se inactivó con una solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio enfriada en hielo (60 ml). La suspensión se diluyó con EtOAc (200 ml), después se filtró, aclarando con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre
- 10 Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar 3-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-5**).

MS (ESI) m/z 290,1 ($M+H$)⁺

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,76-5,82 (m, 1H), 5,01-5,05 (m, 1H), 4,97 (dd, *J* = 1,0, 10,0 Hz, 1H), 4,63 (d a, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,72 (dd, *J* = 5,0, 16,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 2,5, 16,0 Hz, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,87-0,95 (m, 3H)

20 Preparación del producto intermedio 2-6



Se separó el 3-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo

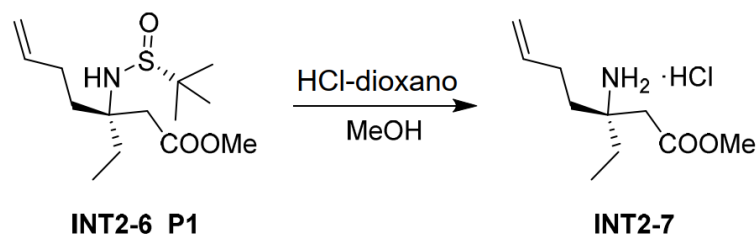
- (**INT2-5**) (12 g, 41,5 mmol) por SFC columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 50 mm, 10 μm) condición 0,1 % NH₃H₂O IPA inicio B 15 final B 15 tiempo de gradiente (min) 100 % de
- 25 B tiempo de parada (min) caudal (ml/min) 200 inyecciones 200) y columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 50 mm, 10 μm) condición 0,1 % NH₃H₂O IPA inicio B 12 final B 12 tiempo de gradiente (min) 100 % de B tiempo de parada (min) caudal (ml/min) 200 inyecciones 240) para dar (R)-3-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-6_P1, deseado**) (*t_R* = 1,978 min, UV = 220 nm) y (S)-3-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3-
- 30 etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-6_P2**) (*t_R* = 2,132 min, UV = 220 nm).

MS (ESI) m/z 290,1 ($M+H$)⁺

INT2-6_P1: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 5,79 (tdd, $J = 6,56, 10,32, 16,99$ Hz, 1H), 4,93-5,09 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 15,87$ Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 15,87$ Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,86-0,95 (m, 3H).

INT2-6_P2: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 5,71-5,87 (m, 1H), 4,94-5,07 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 16,02$ Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 16,02$ Hz, 1H), 2,00-2,14 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,20-1,25 (m, 8H), 0,83-0,89 (m, 3H).

Preparación del producto intermedio 2-7

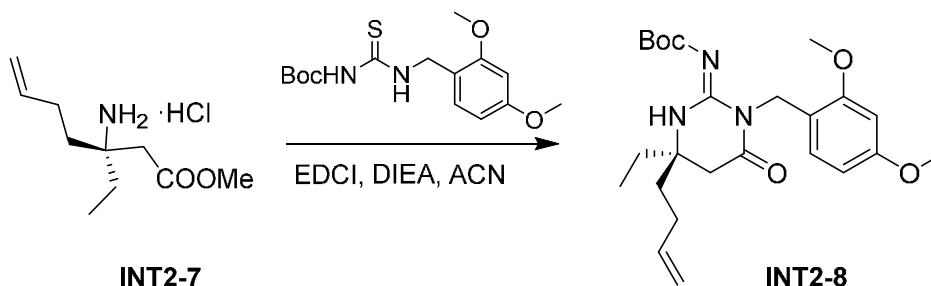


Una solución de (R)-3-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-6_P1**) (20 g, 69,1 mmol) en HCl-dioxano (4 N) (100 ml) y MeOH (200 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto clorhidrato de (R)-3-amino-3-etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-7**).

MS (ESI) m/z 186,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 5,80-5,87 (m, 1H), 5,07-5,15 (m, 1H), 5,02-5,04 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 4H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Preparación del producto intermedio 2-8



A una solución de DMB-BOC-TIOUREA (5 g, 15,32 mmol), clorhidrato de (R)-3-amino-3-etilhept-6-enoato de metilo (**INT2-7**) (3,74 g, 16,85 mmol) y EDC (7,34 g, 38,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió DIEA (12,04 ml, 68,9 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 .

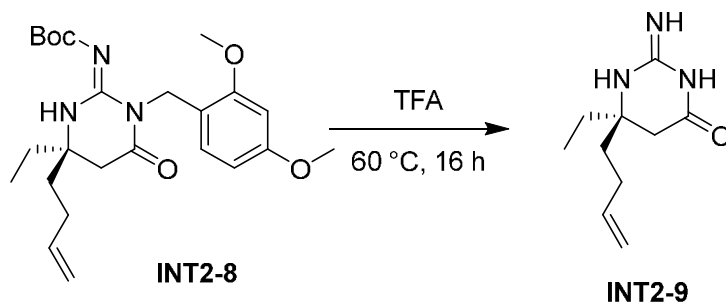
La LCMS mostró la masa deseada y algo de éster subproducto de la apertura del anillo. Después

se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 2 h. La LCMS mostró solamente la masa de producto deseado. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 80 g, eluyente de acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo, gradiente a 30 ml/min) para proporcionar (R,E)-(4-(but-3-en-1-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**INT2-8**).

MS (ESI) m/z 390,1 ($M+H$ -56)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,92 (s a, 1H), 7,10 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33-6,50 (m, 2H), 5,63-5,83 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,96-5,06 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 6H), 2,61 (s, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Preparación del producto intermedio 2-9

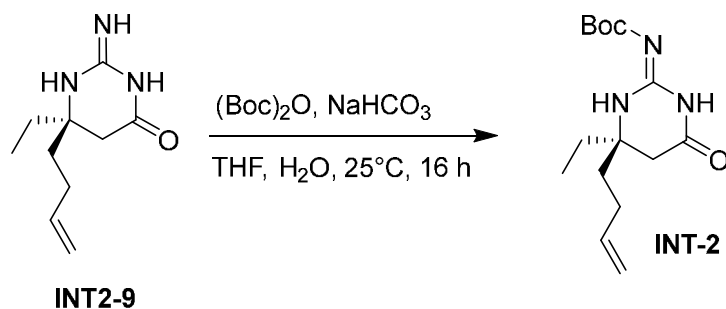


15 Una solución de (R,E)-(4-(but-3-en-1-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**INT2-8**) (1,0 g, 2,244 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La LCMS mostró la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre éter de petróleo/EtOAc (v/v = 4:1, 10 ml) y agua (10 ml). Y la LCMS mostró que el producto solamente estaba en la fase acuosa y bastante limpio.

20 (R)-6-(but-3-en-1-il)-6-etil-2-iminotetrahidropirimidin-4(1H)-ona (**INT2-9**) en agua (10 ml) se usó directamente en la etapa siguiente.

MS (ESI) m/z 196,0 ($M+H$)⁺

Preparación del producto intermedio 2

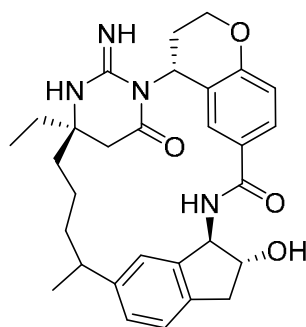


A una solución de (R)-6-(but-3-en-1-il)-6-etil-2-iminotetrahidropirimidin-4(1H)-ona (**INT2-9**) (438 mg, 2,243 mmol) en agua (10 ml) y THF (3 ml) se le añadió NaHCO₃ (942 mg, 11,22 mmol) y (BOC)₂O (1,042 ml, 4,49 mmol) a 0 °C en porciones. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La LCMS mostró la masa deseada. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 12 g, eluyente de EE al 20 % (EtOAc/EtOH = 3:1)/éter de petróleo gradiente a 30 ml/min) para proporcionar (R,E)-(4-(but-3-en-1-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo **Producto intermedio 2**

MS (ESI) m/z 296,2 ($M+H$)⁺

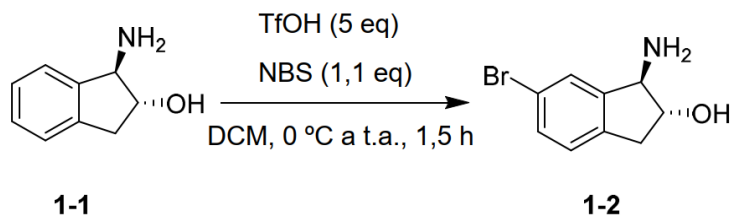
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,37 (s a, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 4,90-5,17 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

EJEMPLO 1



(1R,5R,15R,16R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-9-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

Preparación del compuesto 1-2

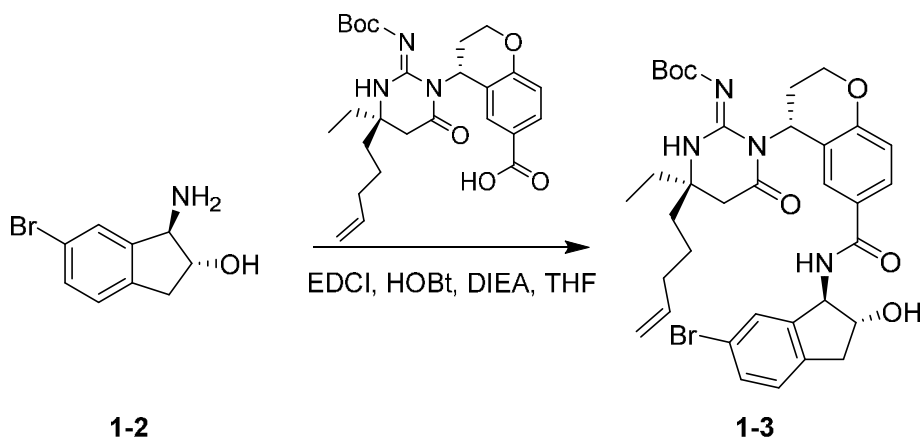


Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (503 mg, 3,35 mmol) y N-bromosuccinimida (596 mg, 3,35 mmol) a una solución de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (**1-1**) (500 mg, 3,35 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 18 °C durante 1 h en atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (1 x 10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g de SepaFlash®, eluyente de MeOH al 10 %/DCM (añadido hidróxido de amonio al 1 %) gradiente a 50 ml/min) para proporcionar (1R,2R)-1-amino-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (**1-2**).

MS (ESI) *m/z*: 228,1, 230,1 (**M+H**⁺)

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,50 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 6,8, 15,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 7,2, 15,6 Hz, 1H)

Preparación del compuesto 1-3



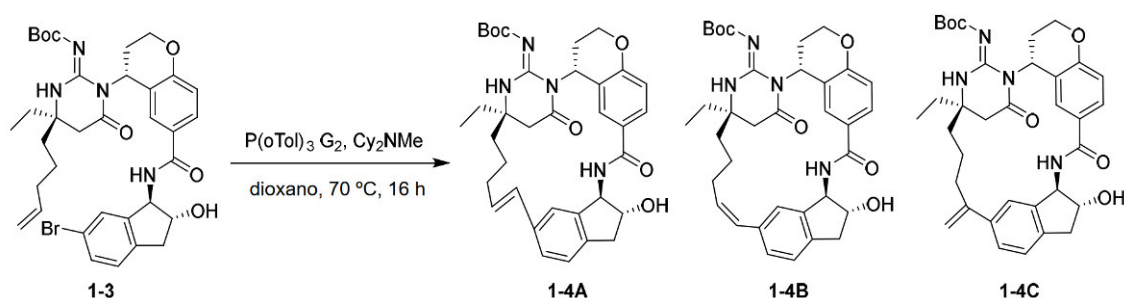
Se añadió DIEA (0,276 ml, 1,582 mmol) a una solución de ácido (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico (**1-2**) (96 mg, 0,198 mmol), EDC (189 mg, 0,989 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (134 mg, 0,989 mmol) y (1R,2R)-1-amino-6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (45,1 mg, 0,198 mmol) en THF (5 ml).

La reacción se agitó a 18 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar ((R,E)-1-((R)-6-(((1R,2R)-6-bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)croman-4-il)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**1-3**).

MS (ESI) *m/z*: 695,1, 697,1 (**M+H⁺**)

Preparación del compuesto 1-4A, 1-4B y 1-4C



Se añadió cloro[tri(o-tolil)fosfina][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (8,83 mg, 0,014 mmol) y N,N-diciclohexilmetilamina (140 mg, 0,719 mmol) a una solución de ((R,E)-1-((R)-6-(((1R,2R)-6-bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)croman-4-il)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**1-3**) (100 mg, 0,144 mmol) en dioxano (1,5 ml) a 25 °C en una caja de guantes. La reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa inversa (Instrumento ED; Método Columna Boston Prime C18 150 x 30 mm, 5 um; Condición agua (NH₃H₂O al 0,04 % + NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN Inicio B 65; Final B 95 Tiempo de gradiente (min) 10; 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25; Inyecciones 5) para proporcionar: ((4aR,8R,12E,18R,18aR,28E)-8-etil-18-hidroxi-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-dodecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclononadecin-28-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**1-4A**); ((4aR,8R,12Z,18R,18aR,28E)-8-etil-18-hidroxi-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-dodecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclononadecin-28-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**1-4B**); y ((4aR,8R,17R,17aR,E)-8-etil-17-hidroxi-12-metilen-6,19-dioxo-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-tetradecahidro-3H-1,20-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-13,15-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazacilooctadecin-27-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**1-4C**).

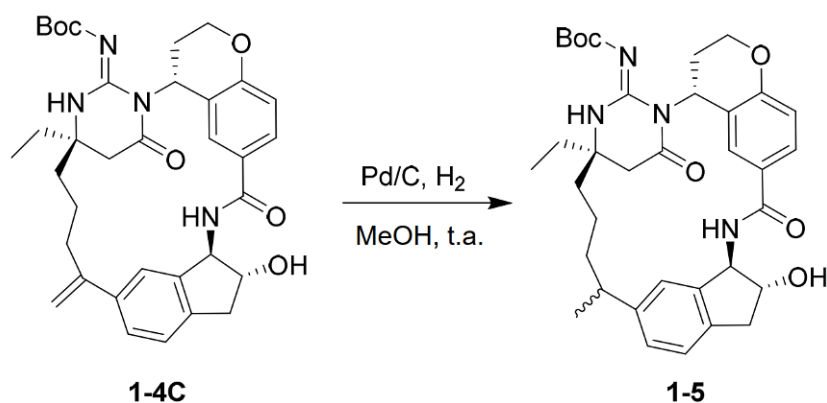
MS (ESI) m/z : 486,2 ($M+H^+$)

1-4A: RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,09 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 1,5, 8,50$ Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,42-6,54 (m, 3H), 5,82-5,92 (m, 1H), 5,25 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 3,34 (dd, $J = 8,0, 15,5$ Hz, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 2,67-2,86 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,82 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,62-1,67 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

1-4B: RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,0, 8,50$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,41-6,48 (m, 2H), 6,26 (dd, $J = 7,0, 9,0$ Hz, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,34 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,42 (td, $J = 4,0, 11,0$ Hz, 1H), 4,21 (dt, $J = 2,5, 11,0$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 7,5, 16,0$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 7,5, 16,0$ Hz, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,49-2,53 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

1-4C: RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,04 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99-7,16 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,38-6,50 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,31 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (dt, $J = 2,0, 11,50$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 8,0, 16,0$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 8,0, 16,0$ Hz, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Preparación del compuesto 1-5

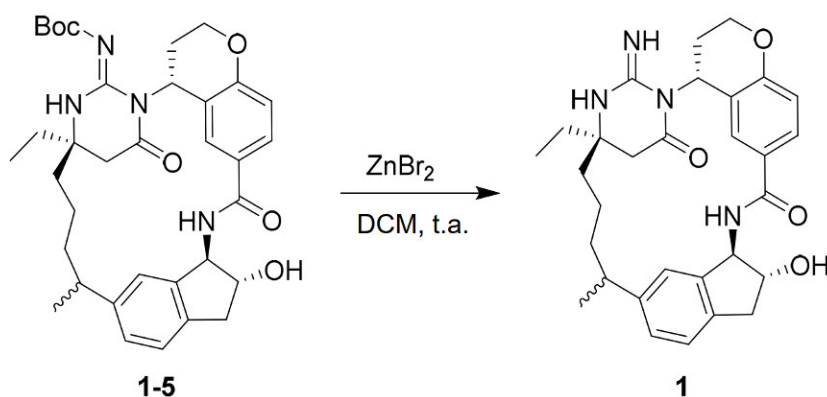


Se añadió Pd-C (1,731 mg, 3,25 μmol) a una solución de ((4aR,8R,17R,17aR,E)-8-etil-17-hidroxi-12-metilen-6,19-dioxo-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-tetradecahidro-

3H-1,20-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-13,15-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclooctadecin-27-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**1-4C**) (10 mg, 0,016 mmol) en MeOH (2 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con H₂ (tres veces). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H₂ (103,421 KPa (15 psi)) a 25 °C durante 12 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ((4aR,8R,17R,17aR,E)-8-etil-17-hidroxi-12-metil-6,19-dioxo-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-tetradecahidro-3H-1,20-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-13,15-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclooctadecin-27-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**1-5**).

MS (ESI) *m/z*: 617,3 (**M+H**⁺)

Preparación del ejemplo 1



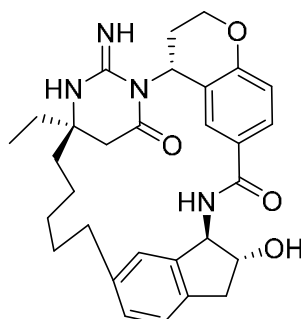
Se añadió bromuro de cinc (II) (29,2 mg, 0,130 mmol) a una solución de ((4aR,8R,17R,17aR,E)-8-etil-17-hidroxi-12-metil-6,19-dioxo-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-tetradecahidro-3H-1,20-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-13,15-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclooctadecin-27-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**1-5**) (8 mg, 0,013 mmol) en DCM (3 ml), a 22 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa (Instrumento EJ Método Columna Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 um Condición agua (TFA)-ACN Inicio B 22 Final B 52 Tiempo de gradiente (min) 10 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25 Inyecciones 1) para producir el **Ejemplo 1**.

MS (ESI) *m/z*: 517,2 (**M+H**⁺)

RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 5,30-5,39 (m, 2H), 4,38-4,53 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 3H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 3H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,31 (d, *J* =

7,0 Hz, 3H), 1,24-1,29 (m, 1H), 1,11-1,20 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

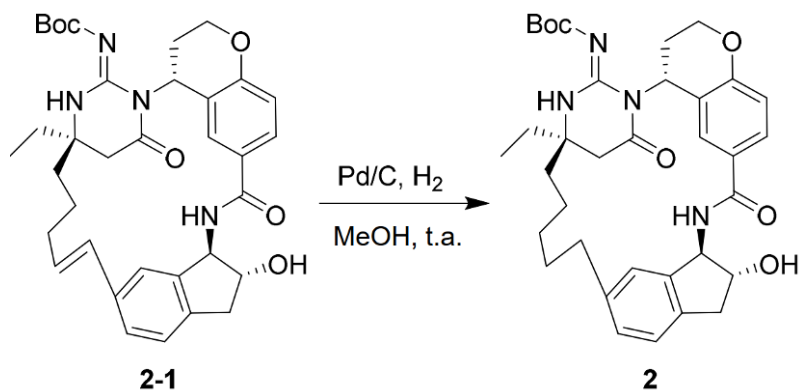
EJEMPLO 2



5

(1R,5R,16R,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-24-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.211,14.013,17.023,27]dotriaconta-11,13,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

10 Preparación del compuesto 2-1



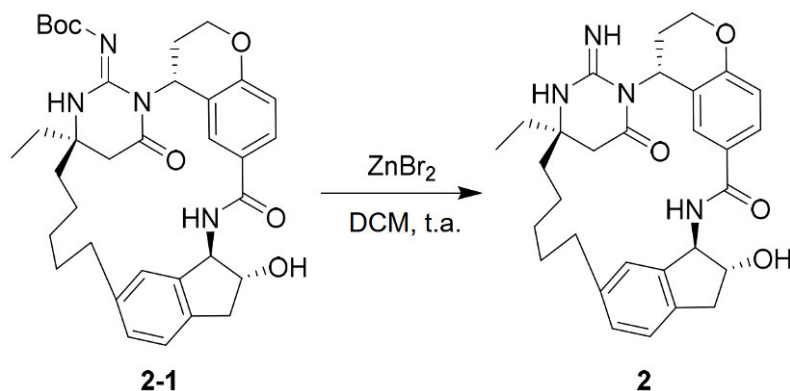
Se añadió Pd-C (2,250 mg, 4,23 μ mol) a una solución de

((4aR,8R,12E,18R,18aR,28E)-8-etil-18-hidroxi-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-dodecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-

etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclono-nadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**2-1**) (13 mg, 0,021 mmol) en MeOH (4 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con H_2 (tres veces). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H_2 (103,421 KPa (15 psi)) a 20 °C durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ((4aR,8R,18R,18aR,E)-8-etil-18-hidroxi-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19,20-tetradecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclono-nadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**2-1**).

MS (ESI) m/z : 617,2 ($M+H^+$)

Preparación del ejemplo 2

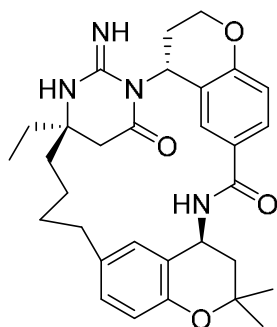


Se añadió bromuro de cinc (II) (47,5 mg, 0,211 mmol) a una solución de ((4aR,8R,18R,18aR,E)-8-etil-18-hidroxi-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19,20-tetradecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclónonadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**2-1**) (13 mg, 0,021 mmol) en DCM (3 ml), en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa (Instrumento EJ; Método columna Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 μ m, Condición agua (TFA)-ACN Inicio B 22; Final B 52 Tiempo de gradiente (min) 10; 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25; Inyecciones 1) para dar (4aR,8R,18R,18aR)-8-etil-18-hidroxi-28-imino-4,4a,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19-dodecahidro-3H,6H-1,21-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenociclopenta[h]pirano[4,3-b][1,7]diazaciclónonadecin-6,20(7H)-diona **Ejemplo 2**.

MS (ESI) m/z : 517,2 ($M+H^+$)

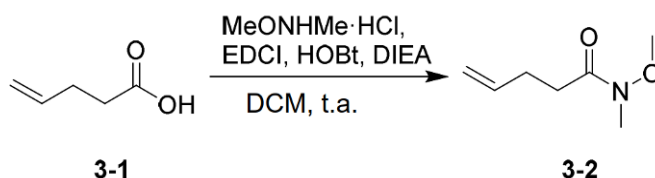
RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76 (dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 6,0, 16,0$ Hz, 1H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,20-2,34 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,62-1,76 (m, 3H), 1,49 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,12-1,44 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

EJEMPLO 3A



(1R,5R,17S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazaheptaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

5 Preparación del compuesto 3-2

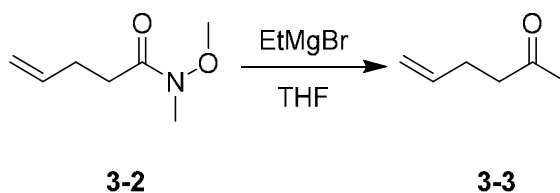


Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (54,6 g, 559 mmol) a una solución de ácido pent-4-enoico (40 g, 400 mmol), EDC (92 g, 479 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (**3-1**) (64,8 g, 479 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (279 ml, 1598 mmol) en DCM (400 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 220 g, eluyente de acetato de etilo al 8 %/éter de petróleo, gradiente a 50 ml/min) para proporcionar N-metoxi-N-metilpent-4-enamida (**3-2**).

MS (ESI) *m/z* 144,1 (**M+H**⁺)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,83-5,92 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H)

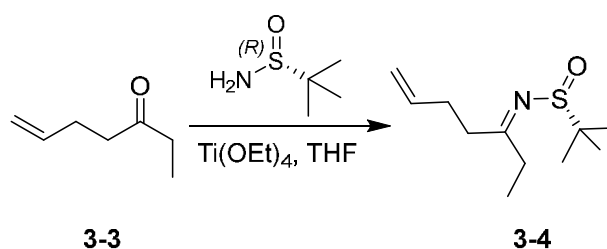
20 Preparación del compuesto 3-3



Se añadió bromuro de etilmagnesio (69,8 ml, 210 mmol) gota a gota a una solución de N-metoxi-N-metilpent-4-enamida (**3-2**) (20 g, 140 mmol) en THF (200 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de N₂. La mezcla

se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 5 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar hept-6-en-3-ona (**3-3**).
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) δ 5,78-5,83 (m, 1H), 4,92-5,07 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,43 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,29-2,37 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Preparación del compuesto 3-4

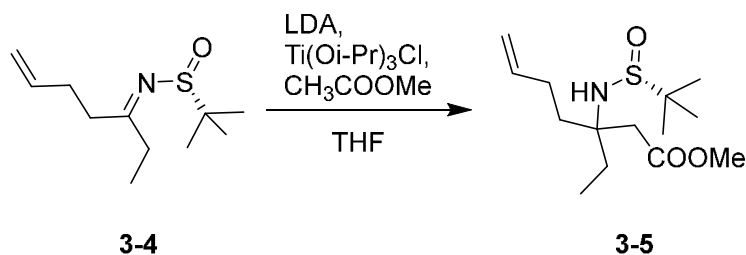


Se añadió (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,97 g, 107 mmol) a una solución de hept-6-en-3-ona (**3-3**) (10 g, 89 mmol) en THF (100 ml). También se añadió $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ (37,5 ml, 178 mmol) y la reacción se agitó a 75 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (200 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución acuosa saturada enfriada en hielo de bicarbonato sódico (50 ml) y Na_2SO_4 y la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 8 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar (R,E)-N-(hept-6-en-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**3-4**).

MS (ESI) m/z 216,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) δ 5,73-5,88 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 2H), 2,64-2,87 (m, 2H), 2,31-2,58 (m, 4H), 1,22 (s, 9H), 1,05-1,20 (m, 3H)

Preparación del compuesto 3-5



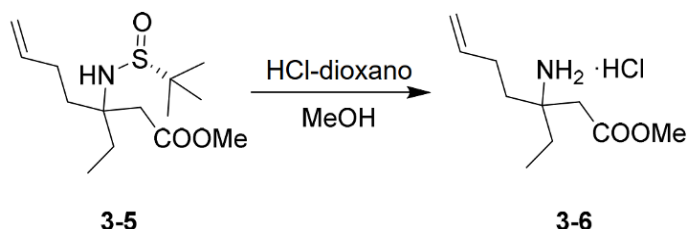
Se añadió butillitio (55,7 ml, 139 mmol), a -78 °C, gota a gota a una solución de

diisopropilamina (19,64 ml, 139 mmol) en THF anhidro (40 ml) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min para hacer LDA. La LDA resultante (76 ml, 93 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla a -78 °C de acetato de etilo (7,48 ml, 93 mmol) y Ti(OiPr)₃Cl (116 ml, 116 mmol) en THF anhidro (90 ml). Después de 1 h, se añadió (R,E)-N-(hept-6-en-3-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**3-4**) (10 g, 46,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio enfriada en hielo (60 ml). La suspensión se diluyó con EtOAc (200 ml), después se filtró, aclarando con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar 3-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo (**3-5**).

MS (ESI) *m/z* 290,1 (M+H⁺)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,76-5,82 (m, 1H), 5,01-5,05 (m, 1H), 4,97 (dd, *J* = 1,0, 10,0 Hz, 1H), 4,63 (d a, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,72 (dd, *J* = 5,0, 16,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, *J* = 2,5, 16,0 Hz, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,87-0,95 (m, 3H)

Preparación del compuesto 3-6

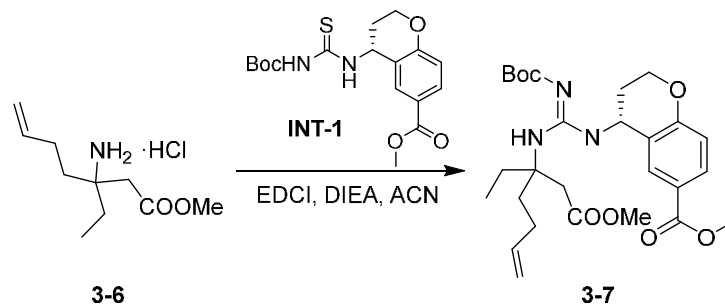


Una solución de 3-(((R)-*tert*-butilsulfinil)amino)-3-etilhept-6-enoato de metilo (**3-5**) (9 g, 31,1 mmol) en HCl 4 N-dioxano (20 ml) y MeOH (20,00 ml) a 25 °C en atmósfera de N₂ se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto clorhidrato de 3-amino-3-etilhept-6-enoato de metilo (**3-6**) usado en bruto directamente para la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 186,2 (M+H⁺)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,75-5,80 (m, 1H), 5,08 (dd, *J* = 1,0, 18,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 10,22 Hz, 1H), 3,72-3,75 (m, 3H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)

Preparación del compuesto 3-7

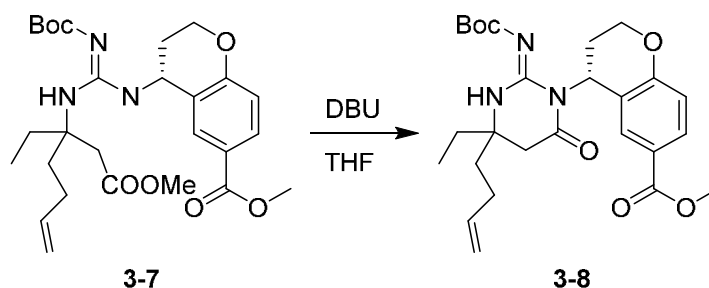


Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (13,79 ml, 79 mmol) a una solución de EDC (9,08 g, 47,4 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-etilhept-6-enoato de metilo (**3-6**) (3,5 g, 15,79 mmol) y (R)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)tioureido)croman-6-carboxilato de metilo (**INT-1**)

(5,78 g, 15,79 mmol) en ACN (30 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (4R)-4-((Z)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-etil-1-metoxi-1-oxohept-6-en-3-il)guanidino)croman-6-carboxilato de metilo (**3-7**) usado en bruto directamente para la etapa siguiente.

MS (ESI) m/z 518,2 (M+H⁺)

Preparación del compuesto 3-8



Se añadió DBU (11,90 ml, 79 mmol) a una solución de (4R)-4-((Z)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-etil-1-metoxi-1-oxohept-6-en-3-il)guanidino)croman-6-carboxilato de metilo (**3-7**) (8,17 g, 15,78 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml).

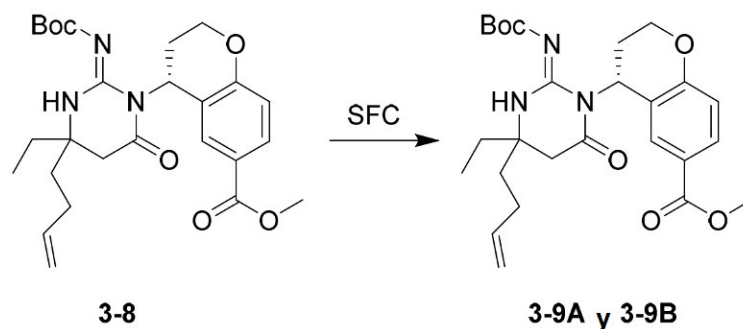
Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 120 g, eluyente de acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo, gradiente a 40 ml/min) para proporcionar (4R)-4-((E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**3-8**).

MS (ESI) m/z 486,2 (M+H⁺)

RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,77 (td, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H), 6,33-6,42 (m, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,22-4,23 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 3H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 0,98-1,04 (m, 3H)

5

Preparación de los compuestos 3-9A y 3-9B



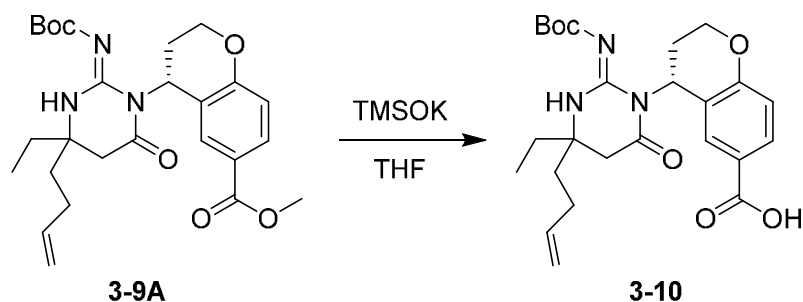
El (4R)-4-((E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**3-8**) (4 g, 8,24 mmol) se separó por SFC (Columna Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 μm Condición agua (TFA)-ACN Inicio B 48 Final B 78 Tiempo de gradiente (min) 10 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25 Inyecciones 1) para dar **P1** (4R)-4-((E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**3-9A**) ($t_R = 2,105$ min, UV = 220 nm). **P2** (4R)-4-((E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*terc*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**3-9B**) ($t_R = 2,251$ min, UV = 220 nm).

MS (ESI) m/z 486,2 ($M+H^+$)

3-9A: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,77 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,37 (dd a, $J = 7,0, 10,0$ Hz, 1H), 5,81-5,86 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 3H), 1,66-1,83 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

3-9B: RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,77 (d a, $J = 8,70$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,39 (dd a, $J = 7,0, 10,0$ Hz, 1H), 5,74-5,86 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 3H), 1,68-1,83 (m, 5H), 1,52 (s, 9H), 0,98-1,04 (m, 3H)

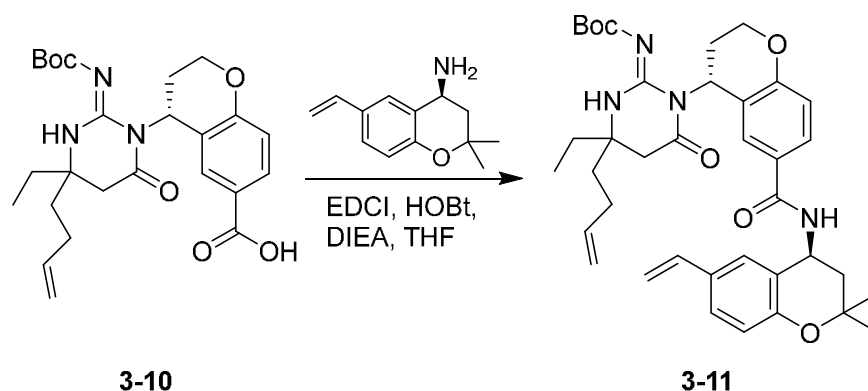
Preparación del compuesto 3-10



Se añadió trimetilsilanolato potásico (872 mg, 6,80 mmol) a una solución de (R)-4-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**3-9A**) (550 mg, 1,133 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La solución de ácido (R)-4-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico (**3-10**) se usó para la siguiente etapa directamente ninguna otra manipulación o purificación.

MS (ESI) m/z 472,2 ($M+H^+$).

10 Preparación del compuesto 3-11

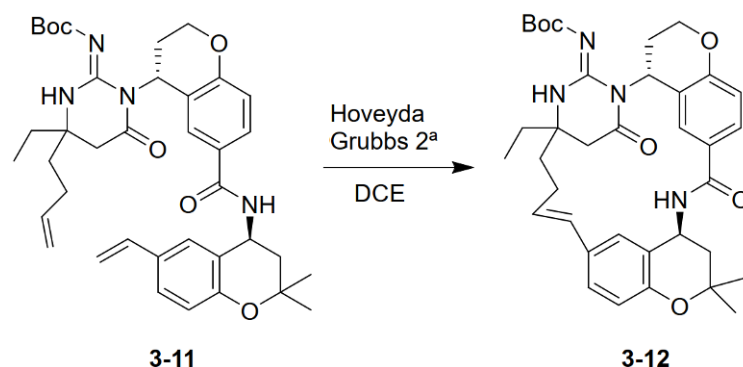


Se añadió DIEA (1,582 ml, 9,06 mmol) a una solución de ácido (R)-4-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico (**3-10**) (534 mg, 1,132 mmol), EDC (1085 mg, 5,66 mmol), 1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (765 mg, 5,66 mmol) y (S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-amina (253 mg, 1,246 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar ((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-1-((R)-6-(((S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-11**).

MS (ESI) m/z 657,3 ($M+H^+$)

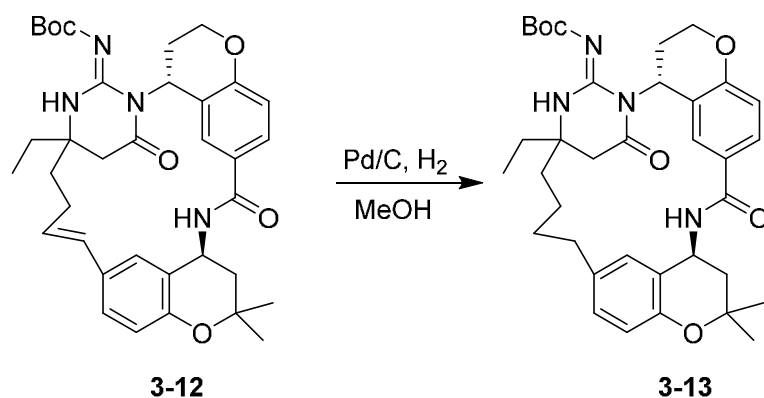
Preparación del compuesto 3-12



Se añadió (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(o-isopropoxifenilmetilen)ruthenio (95 mg, 0,152 mmol) a una solución de ((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-1-((R)-6-(((S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-11**) (500 mg, 0,761 mmol) en DCE (500 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 5 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc/EtOH = 8:3:1) para proporcionar ((4aR,8R,11E,18aS,28E)-8-etil-17,17-dimetil-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,18,18a,19,20-decahidro-3H,6H,17H-8,5-(epiminometano)-1,21:13,15-dietenodipirano[4,3-b:4',3'-h][1,7]diazaciclooctadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-12**).
MS (ESI) m/z 629,3 ($M+H^+$)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,67 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,09-6,22 (m, 2H), 5,92-5,93 (m, 1H), 5,40-5,42 (m, 1H), 4,49 (td, $J = 4,0, 11,5$ Hz, 1H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,29 (dd, $J = 6,5, 13,0$ Hz, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,66-1,71 (m, 4H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,50-1,53 (m, 1H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 7,48$ Hz, 3H)

Preparación del compuesto 3-13

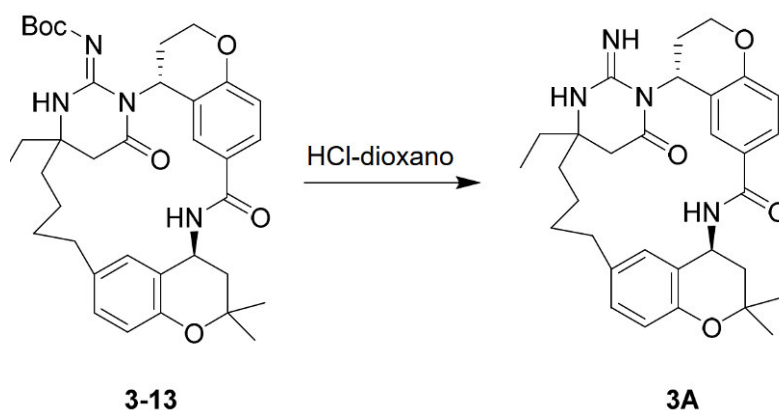


Se añadió Pd-C (50,8 mg, 0,048 mmol) a una solución de

((4aR,8R,11E,18aS,28E)-8-etil-17,17-dimetil-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,18,18a,19,20-decahidro-3H,6H,17H-8,5-(epiminometano)-1,21:13,15-dietenodipirano[4,3-b:4',3'-h][1,7]diazaciclooctadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-12**) (300 mg, 0,477 mmol) en MeOH (10 ml), en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con H₂ (tres veces). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h en atmósfera de H₂ (103,421 KPa (15 psi)). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ((4aR,8R,18aS,E)-8-etil-17,17-dimetil-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,12,18,18a,19,20-dodecahidro-3H,6H,17H-8,5-(epiminometano)-1,21:13,15-dietenodipirano[4,3-b:4',3'-h][1,7]diazaciclooctadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-13**) que se usó directamente para la etapa siguiente.

MS (ESI) m/z 631,3 ($M+H^+$)

Preparación del ejemplo 3A



Una solución de ((4aR,8R,18aS,E)-8-etil-17,17-dimetil-6,20-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,12,18,18a,19,20-dodecahidro-3H,6H,17H-8,5-(epiminometano)-1,21:13,15-dietenodipirano[4,3-b:4',3'-h][1,7]diazaciclooctadecin-28-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**3-13**) (280 mg, 0,444 mmol) en HCl-dioxano (4 N) (30 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa (Columna Boston Green ODS 150 x 30 mm, 5 um Condición agua (HCl)-ACN Inicio B 30 Final B 50 Tiempo de gradiente (min) 10 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25 Inyecciones 6) para dar (4aR,8R,18aS)-8-etil-28-imino-17,17-dimetil-4,4a,7,8,9,10,11,12,17,18,18a,19-dodecahidro-3H,6H,20H-8,5-(epiminometano)-1,21:13,15-dietenodipirano[4,3-b:4',3'-h][1,7]diazaciclooctadecin-6,20-diona **Ejemplo 3A**.

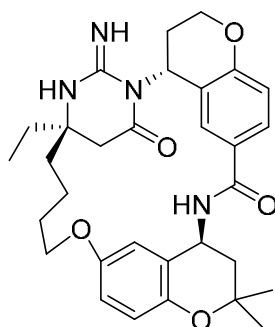
MS (ESI) m/z 531,2 ($M+H^+$)

RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,73 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,37-5,44 (m, 2H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,12-4,17 (m,

1H), 2,93 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,12 (dd, $J = 6,5, 13,0$ Hz, 1H), 1,81-1,87 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 5H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,34-1,40 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

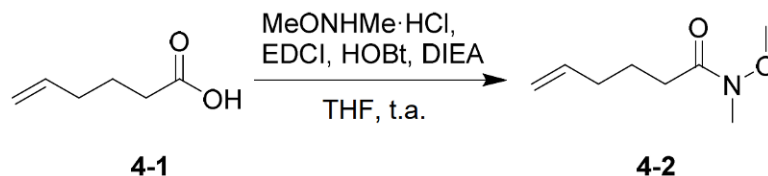
5

EJEMPLO 4



(1R,5R,18S)-5-etil-3-imino-16,16-dimetil-10,15,25-trioxa-2,4,19-triazahehexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritriaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona

Preparación del compuesto 4-2

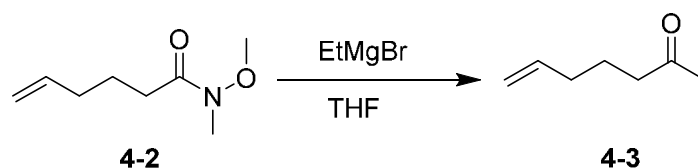


Se añadió DIEA (36,7 ml, 210 mmol) a una solución de ácido hex-5-enoico (**4-1**) (8 g, 70,1 mmol), EDC (20,15 g, 105 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (14,21 g, 105 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,52 g, 77 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 80 g SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 5 %/éter de petróleo gradiente a 80 ml/min) para dar N-metoxi-N-metilhex-5-enamida (**4-2**).

MS (ESI) m/z 157,7 ($M+H^+$)

25

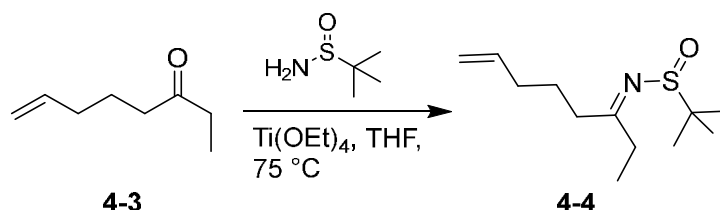
Preparación del compuesto 4-3



Se añadió bromuro de etilmagnesio (38,2 ml, 114 mmol), a 0 °C, gota a gota a una solución de N-metoxi-N-metilhex-5-enamida (**4-2**) (9 g, 57,2 mmol) en THF (120 ml) en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó 20 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (25 ml). La mezcla se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:EtOAc = 100:1~10:1) para proporcionar oct-7-en-3-ona (**4-3**).

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5.76 (m, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 4H), 2.05 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Preparación del compuesto 4-4

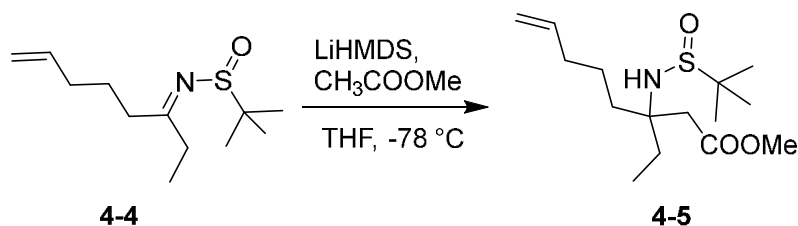


Se añadió 2-metilpropan-2-sulfinamida (6,34 g, 52,3 mmol) a una solución de oct-7-en-3-ona (**4-3**) (5,5 g, 43,6 mmol) en THF (80 ml), seguido de Ti(OEt)₄ (18,31 ml, 87 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla final se enfrió a 0 °C, se diluyó con DCM (100 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) enfriada con hielo y la solución se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 5:1) para proporcionar ((E)-2-metil-N-(oct-7-en-3-iliden)propan-2-sulfinamida (**4-4**).

MS (ESI) *m/z* 230,2 (M+H⁺)

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5.78-5.80 (m, 1H), 4.96-5.07 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.06-1.21 (m, 3H)

Preparación del compuesto 4-5

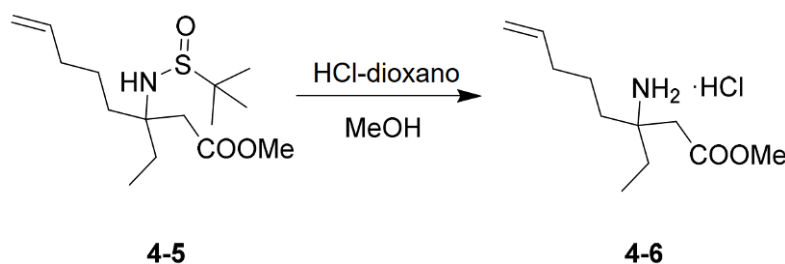


Se añadió acetato de metilo (1,545 ml, 19,18 mmol) a -78 °C a una solución de LiHMDS (22,67 ml, 22,67 mmol) en THF anhidro (35 ml) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Después se añadió (E)-2-metil-N-(oct-7-en-3-iliden)propan-2-sulfonamida (**4-4**) (4 g, 17,44 mmol) en THF (15 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con solución semisaturada de cloruro de amonio acuoso (30 ml) enfriada en hielo. La suspensión se diluyó con EtOAc (50 ml), después se filtró, aclarando con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc = 100:0 a 10:1) para proporcionar 3-((*tert*-butilsulfinil)amino)-3-etiloct-7-enoato de metilo (**4-5**).

MS (ESI) m/z 304,3 ($M+H^+$).

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,72-5,86 (m, 1H), 4,91-5,06 (m, 2H), 4,59-4,61 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 3H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,42-2,55 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 2H), 1,58-1,91 (m, 5H), 1,31-1,48 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 9H), 0,80-0,93 (m, 3H)

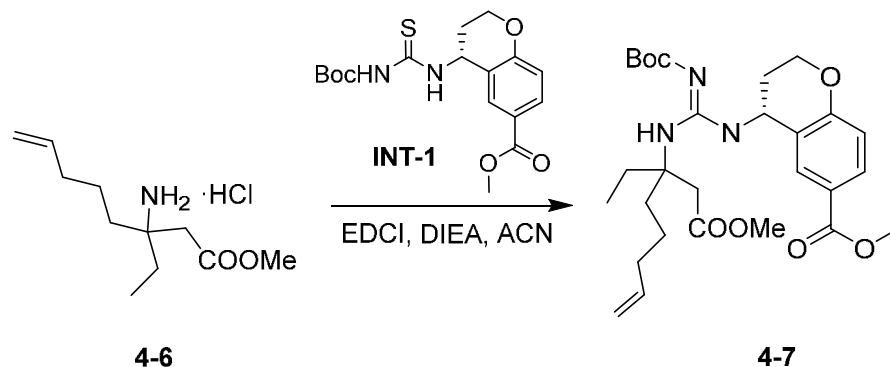
Preparación del compuesto 4-6



Una solución de 3-((*tert*-butilsulfinil)amino)-3-etiloct-7-enoato de metilo (**4-5**) (2 g, 6,59 mmol) en HCl-dioxano (4 N) (5 ml) y MeOH (5 ml) a 15 °C en atmósfera de N₂ se agitó a 15 °C durante 1 h. La solución se concentró al vacío para dar el producto clorhidrato de 3-amino-3-etiloct-7-enoato de metilo (**4-6**) en bruto que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,77 (m, 1H), 4,93-5,06 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,72-2,88 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H)

Preparación del compuesto 4-7



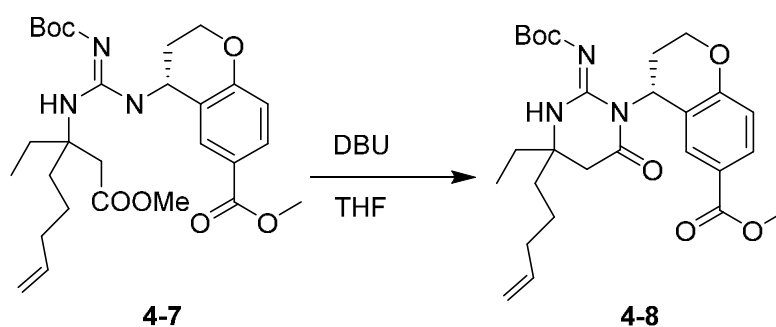
Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,37 ml, 24,56 mmol) a una solución de (R)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)tioureido)croman-6-carboxilato de metilo (**INT-1**) (1,5 g, 4,09 mmol), clorhidrato de 3-amino-3-etiloct-7-enoato de metilo (**4-6**) (1,448 g, 6,14 mmol) y

5 clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,354 g, 12,28 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (4R)-4-((Z)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-etil-1-metoxi-1-oxooct-7-en-3-il)guanidino)croman-6-carboxilato de

10 metilo (**4-7**) que se usó en bruto directamente para la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 532,3 (M+H⁺).

Preparación del compuesto 4-8



15 Se añadió DBU (2,84 ml, 18,81 mmol) a una solución de (4R)-4-((Z)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(3-etil-1-metoxi-1-oxooct-7-en-3-il)guanidino)croman-6-carboxilato de metilo (**4-7**) (2,0 g, 3,76 mmol) en THF (20 ml).

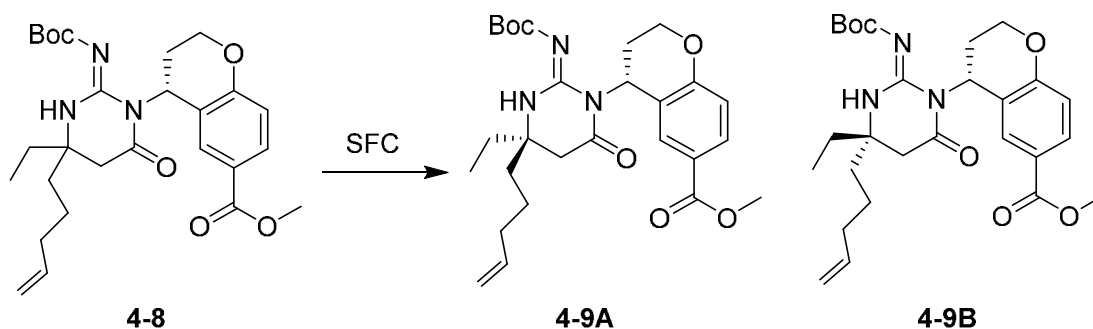
La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 h. La mezcla se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con

20 EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice Agela de 20 g, eluyente de acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo, gradiente a 60 ml/min) para proporcionar

(4R)-4-((E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-8**). MS (ESI) m/z : 500,6 ($M+H^+$).

RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,10 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 6,31-6,46 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,97-5,10 (m, 2H), 4,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,17-4,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H), 1,56-1,81 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 1H)

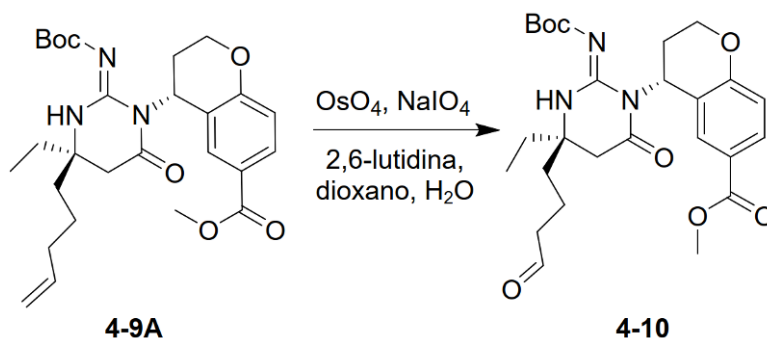
Preparación de los compuestos 4-9A y 4-9B



El (E)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-8**) (1,8 g, 3,60 mmol) se separó por SFC (Instrumento SFC-22 Método columna DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m) Condición 0,1 % de NH_3H_2O IPA Inicio B al 10 % Final B al 10 % Tiempo de gradiente (min) 100 % de B Tiempo de parada (min) Caudal (ml/min) 50 Inyecciones 60) para proporcionar el producto ((R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-9A**) (pico 1, Tr = 0,816) y ((E)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-9B**) (pico 2, Tr = 0,879).

MS (ESI) m/z : 500,2 ($M+H^+$)

Preparación del compuesto 4-10

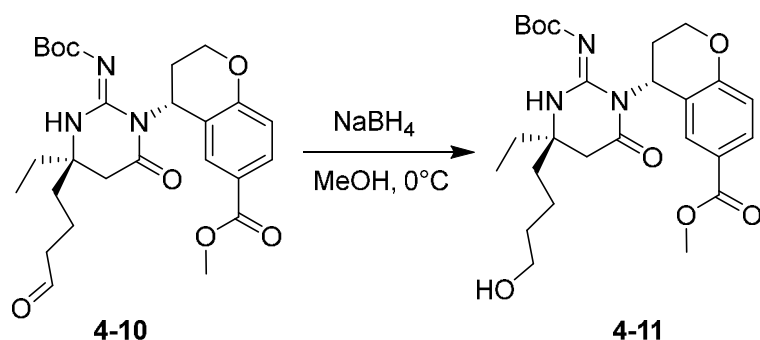


Se añadieron 2,6-dimetilpiridina (42,9 mg, 0,400 mmol) y óxido de osmio (VIII)

(5,09 mg, 0,020 mmol) a una solución de (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(pent-4-en-1-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-9A**) (100 mg, 0,200 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 0,2 h a 25 °C. Se añadió peryodato sódico (171 mg, 0,801 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla se inactivó con Na₂SO₃ sat. (10 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(4-oxobutil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-10**) que se usó en bruto directamente para la etapa siguiente.

10 **MS (ESI) *m/z***: 502,3 (**M+H**⁺)

Preparación del compuesto 4-11

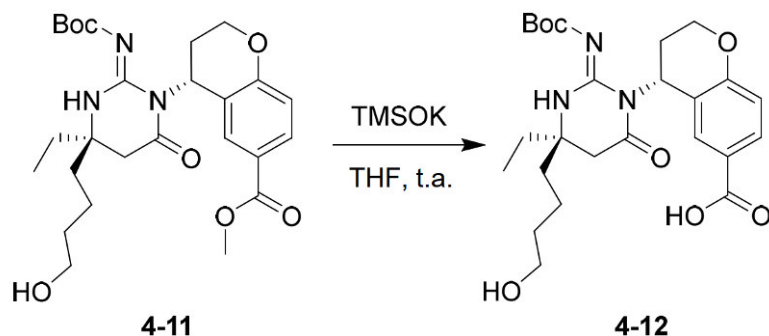


Se añadió NaBH₄ (10,75 mg, 0,284 mmol) en porciones a una solución de (R)-4-((R, E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxo-4-(4-oxobutil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-10**) (95 mg, 0,189 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La LCMS mostró la masa del producto principal deseado. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, el producto en bruto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para proporcionar (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-11**).

MS (ESI) *m/z*: 504,4 (**M+H**⁺)

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,14 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 7,2, 10,0 Hz, 1H), 4,43-4,46 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 2H), 1,95-2,24 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,43-1,49 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)

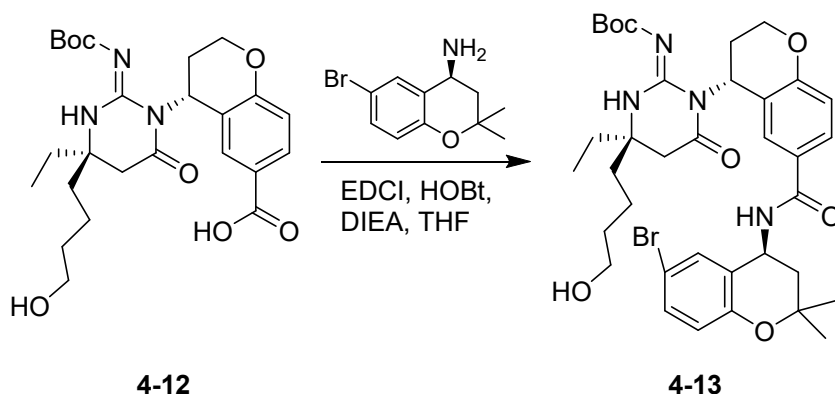
Preparación del compuesto 4-12



Se añadió trimetilsilanolato de potasio (81 mg, 0,631 mmol) a una solución de (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxilato de metilo (**4-11**) (53 mg, 0,105 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La LCMS mostró la masa del producto principal deseado. La solución de ácido (R)-4-((R, E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico (**4-12**) se usó en la etapa siguiente sin ninguna otra manipulación o purificación.

MS (ESI) m/z : 490,2 ($M+H^+$)

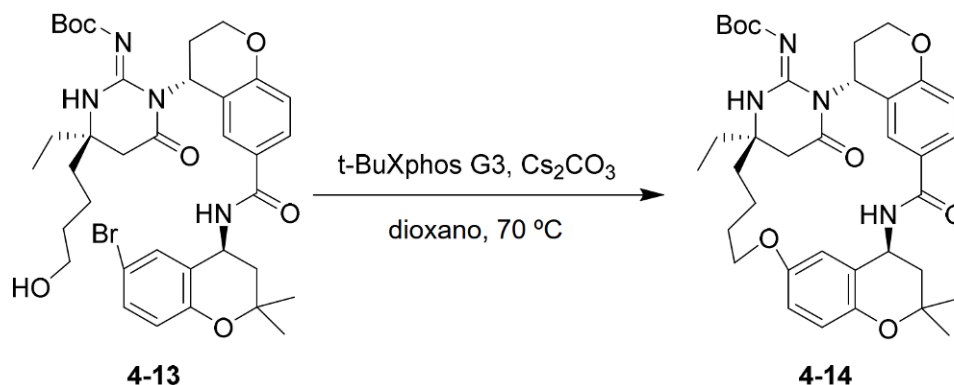
Preparación del compuesto 4-13



Se añadió DIEA (0,143 ml, 0,817 mmol) a una solución de ácido (R)-4-((R,E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)croman-6-carboxílico (**4-12**) (50 mg, 0,102 mmol), EDC (98 mg, 0,511 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (69,0 mg, 0,511 mmol) y (S)-6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-amina (28,8 mg, 0,112 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, el producto en bruto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para proporcionar ((R,E)-1-((R)-6-(((S)-6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoyl)croman-4-il)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**4-13**).

MS (ESI) m/z : 727,2, 729,2 ($M+H^+$)

Preparación del compuesto 4-14

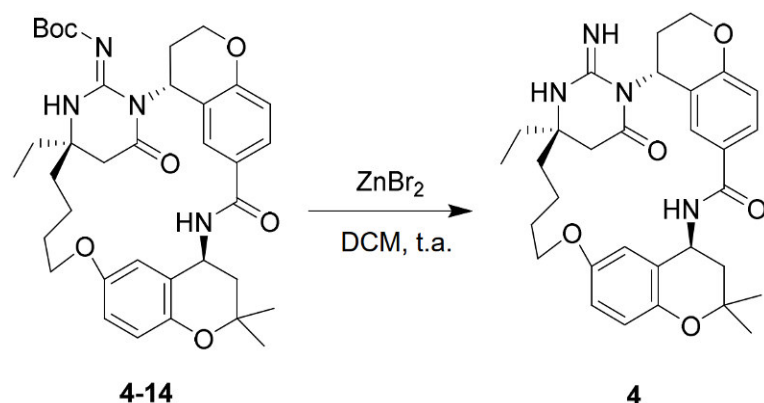


- 5 En una caja de guantes, se añadió metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (7,64 mg, 9,62 μmol) y CsCO_3 (37,1 mg, 0,192 mmol) a una mezcla de ((*R,E*)-1-((*R*)-6-(((*S*)-6-bromo-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)croman-4-il)-4-etil-4-(4-hidroxibutil)-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**4-13**) (70 mg, 0,096 mmol) en dioxano (3 ml). La mezcla
- 10 se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar ((4*aR*,5*R*,8*R*,19*aS*,*E*)-8-etil-18,18-dimetil-6,21-dioxo-4,4*a*,7,8,9,10,11,12,19,19*a*,20,21-dodecahidro-3*H*,6*H*,18*H*-1,22-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-
- 15 (epiminometano)-14,16-etenodipirano[3,4-*d*:3',4'-j][1]oxa[6,12]diazaciclononadecin-29-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**4-14**).

MS (ESI) m/z : 647,3 ($M+H^+$)

- RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,81 (dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,40 (dd, $J = 7,0, 10,0$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 5,37-5,44 (m, 1H), 4,44 (td, $J = 3,5, 11,5$ Hz, 1H), 4,17-4,23 (m, 2H), 3,82 (dt, $J = 5,0, 9,5$ Hz, 1H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 6,5, 13,0$ Hz, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 1,78 (dd, $J = 7,50, 10,50$ Hz, 4H), 1,52 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)
- 20

25 Preparación del ejemplo 4



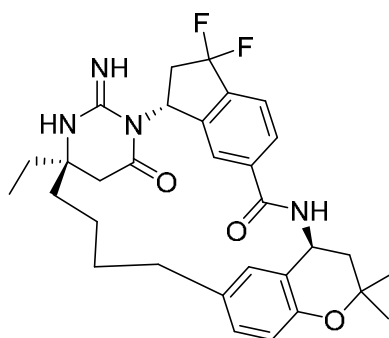
Se añadieron bromuro de cinc (II) (104 mg, 0,464 mmol) y oxa[6,12]diazaciclono-nadecin-29-iliden)carbamato (**4-14**) (30 mg, 0,046 mmol) en DCM (3 ml) a 25 °C a una solución de ((4aR,5R,8R,19aS,E)-8-etil-18,18-dimetil-6,21-dioxo-4,4a,7,8,9,10,11,12,19,19a,20,21-dodecahidro-3H,6H,18H-1,22-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenodipirano[3,4-d:3',4'-j][1] de *tert*-butilo, en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto y el residuo se purificó por HPLC preparativa inversa (Instrumento por ejemplo, Método Columna Welch Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 µm; Condición agua (TFA)-ACN Inicio B 25; Final B 55 Tiempo de gradiente (min) 11; 100 % de B Tiempo de parada (min) 2 Caudal (ml/min) 25; Inyecciones 1) para dar (4aR,5R,8R,19aS)-8-etil-29-imino-18,18-dimetil-4,4a,7,8,9,10,11,12,18,19,19a,20-dodecahidro-3H,6H,21H-1,22-(epietan[1,2]diiliden)-8,5-(epiminometano)-14,16-etenodipirano[3,4-d:3',4'-j][1]oxa[6,12]diazaciclono-nadecin-6,21-diona

Ejemplo 4.

MS (ESI) m/z : 547,2 ($M+H^+$)

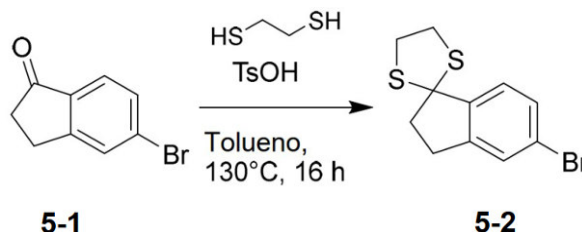
RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 4,47 (td, J = 4,5, 11,50 Hz, 1H), 4,13-4,21 (m, 2H), 3,90-3,92 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 6,5, 13,0 Hz, 1H), 1,66-1,85 (m, 7H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

EJEMPLO 5



(11R,14R,14aR,21aS)-11-etil-16,16-difluoro-24-imino-2,2-dimetil-
1,2,7,8,9,10,11,12,15,16,21,21a-dodecahidro-13H-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-
5 dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-13,20(14aH)-diona

Preparación del compuesto 5-2

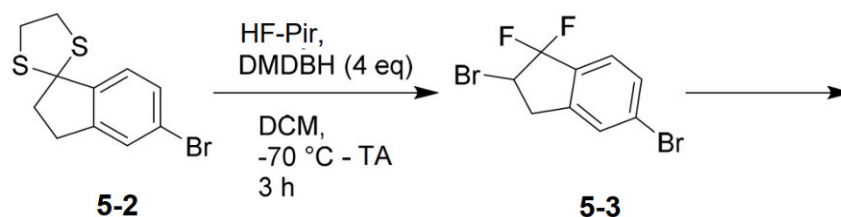


Una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (50 g, 237 mmol), etan-1,2-
10 ditiol (**5-1**) (26,6 ml, 317 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (8,16 g, 47,4 mmol) en tolueno
(500 ml) se calentó a 130 °C durante 16 h usando un aparato Dean-Stark. La TLC mostró que la
reacción se había completado. La solución enfriada se lavó con NaOH al 10 % (600 ml) y la capa
acuosa se extrajo con DCM (3×600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300
ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el
15 producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de
sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 330 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 10
%/éter de petróleo gradiente a 60 ml/min) para dar 5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-
[1,3]ditiolano] (**5-2**).

MS (ESI) *m/z* 286,9, 288,9 (**M+H**)⁺

20 **RMN** ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,40-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 3,50-3,56 (m,
2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H)

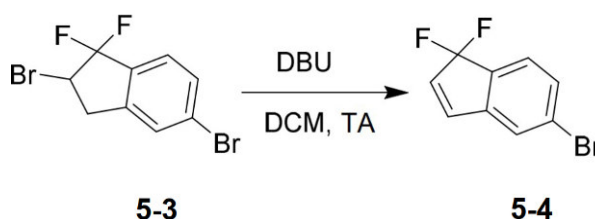
Preparación del compuesto 5-3



- Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (194 g, 679 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (700 ml) se enfrió a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió fluorhidrato de piridina (57,4 ml, 226 mmol) gota a gota a una temperatura inferior a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se añadió una solución de 5-bromo-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]ditiolan] (**5-2**) (65 g, 226 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h y después a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en NaOH (2 M, 300 ml) que contenía solución de NaHSO_3 al 39 % (600 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×600 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 220 g de SepaFlash®, eluyente de éter de petróleo al 100 % gradiente a 60 ml/min) para dar 2,5-dibromo-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno (**5-3**).
- Sin señal de la LCMS.

RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,52-7,58 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,57 (tt, $J = 7,0, 10,5$ Hz, 1H), 3,57 (ddd, $J = 2,0, 7,5, 16,5$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 7,0, 16,5$ Hz, 1H)

Preparación del compuesto 5-4

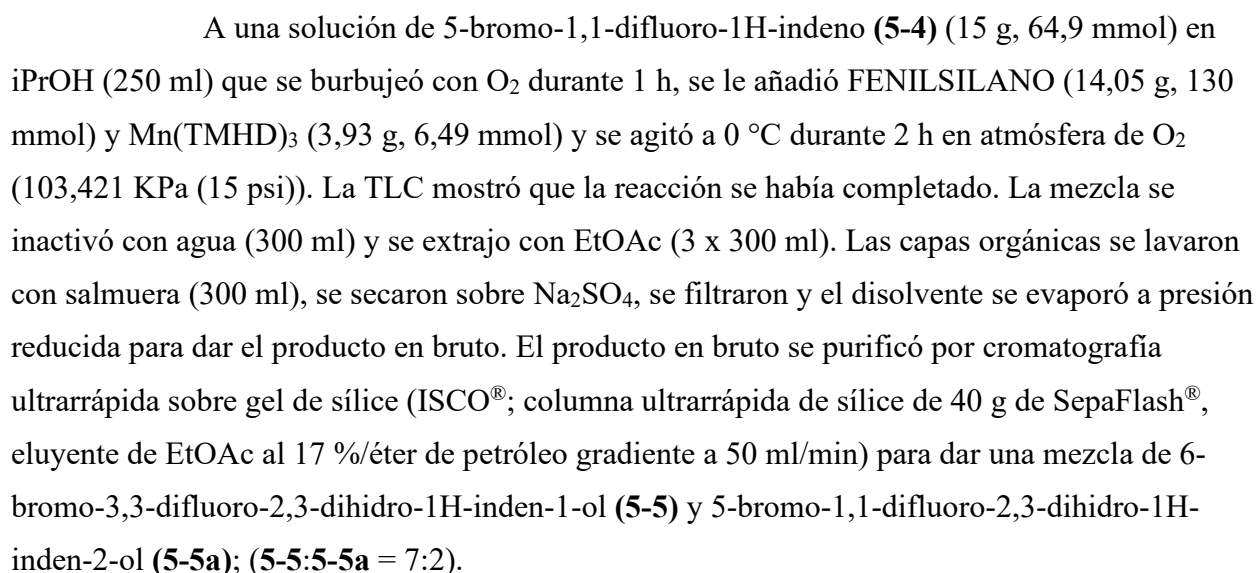


- A una solución de 2,5-dibromo-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno (**5-3**) (60 g, 192 mmol) en DCM (600 ml) se le añadió DBU (43,5 ml, 289 mmol). La mezcla se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. La LCMS mostró la masa del producto deseado. Se añadió agua (600 ml), la mezcla se acidificó con HCl conc. a $\text{pH} = 7$. La mezcla se filtró con diatomita y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×600 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 330 g de SepaFlash®, eluyente de éter de

Sin señal de la LCMS.

15

20



25

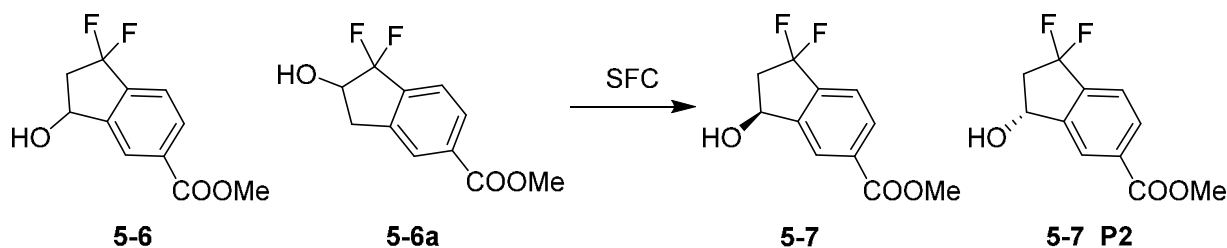
A una solución de una mezcla de 6-bromo-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol y 6-bromo-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (11,56 g, 47,3 mmol) (**5-5:5-5a** = 7:2) en tolueno (15 ml) y DMSO (15 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (0,15 g, 0,15 mmol) y trietilamina (15,67 ml, 108 mmol) en atmósfera de Ar a 20 °C y la

mezcla se agitó a 80 °C durante 48 h en atmósfera de CO (0,35 KPa (3,5 mbar)).

La TLC mostró que la reacción se había completado. Después de enfriada, la mezcla se filtró con diatomita y la mezcla se diluyó con H₂O (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 120 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 17 %/éter de petróleo gradiente a 80 ml/min) para dar una mezcla de 1,1-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-6**) y 1,1-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-6a**); (**5-6**:**5-6a** = 3:1).

RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (quint., *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,54 (dc, *J* = 5,0, 14,5 Hz, 1H)

Preparación del compuesto 5-7_P1



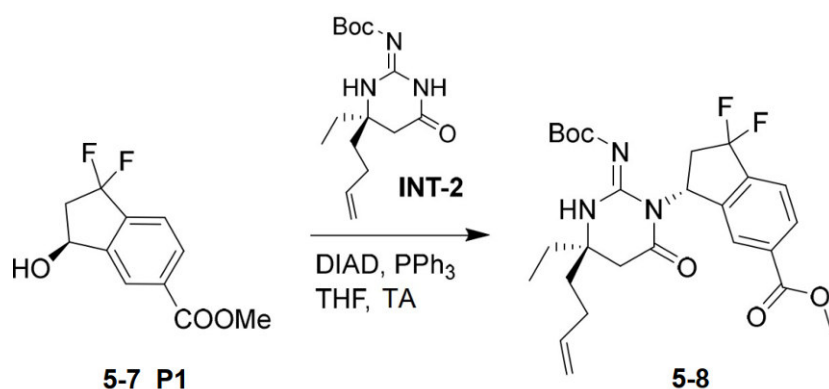
La mezcla de 1,1-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo y 1,1-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (8,3 g, 36,36 mmol) (**5-6**:**5-6a** = 3:1) se separó por SFC (Columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3 um, Fase móvil: A: CO₂ B: iso-propanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, después parada al 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de columna: 35 °C) para proporcionar el producto (S)-1,1-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-7_P1**, deseado) (pico 1, Tr = 2,577), (R)-1,1-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-7_P2**) (pico 2, Tr = 2,944) y una mezcla de (**5-7_P2** y **5-6a**) (2 g, 8,77 mmol). La mezcla de (**5-7_P2** y **5-6a**) se separó por SFC (Columna: Cellulose 2 150 x 4,6 mm I.D., 5 um, Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH (DEA al 0,05 %) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, después parada al 5 % de B durante 1,5 min, Temp. de columna: 35 °C) para dar 1,1-difluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo(**5-6a**).

(**5-7_P1**): RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 1H), 2,54 (dc, *J* = 5,0, 14,5 Hz, 1H)

(5-7_P2): RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,36 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 2,54 (dc, $J = 5,0$, 14,5 Hz, 1H)

(5-6a): RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,53-4,68 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (dd, $J = 7,0$, 16,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 5,0$, 16,5 Hz, 1H)

Preparación del compuesto 5-8

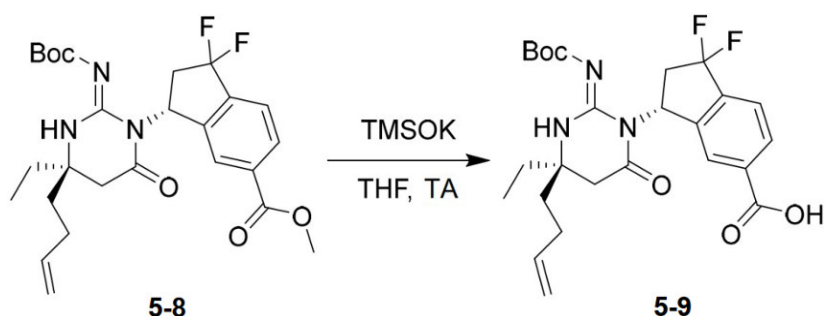


A una solución de (S)-1,1-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-7_P1**) (585 mg, 2,56 mmol), (R,E)-(4-(but-3-en-1-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *tert*-butilo (**INT-2**) (757 mg, 2,56 mmol) y Ph_3P (1009 mg, 3,85 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DIAD (0,997 ml, 5,13 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N_2 , después la mezcla se agitó a 18 °C durante 2 h. La TLC no mostró SM. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 20 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 20 %/éter de petróleo gradiente a 60 ml/min) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 20 g de SepaFlash®, eluyente de DCM gradiente a 60 ml/min) para proporcionar el producto (R)-3-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-8**).

MS (ESI) m/z 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,08 (s a, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,80-5,87 (m, 1H), 4,95-5,21 (m, 2H), 4,05-4,19 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92-3,14 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,07-2,19 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Preparación del compuesto 5-9

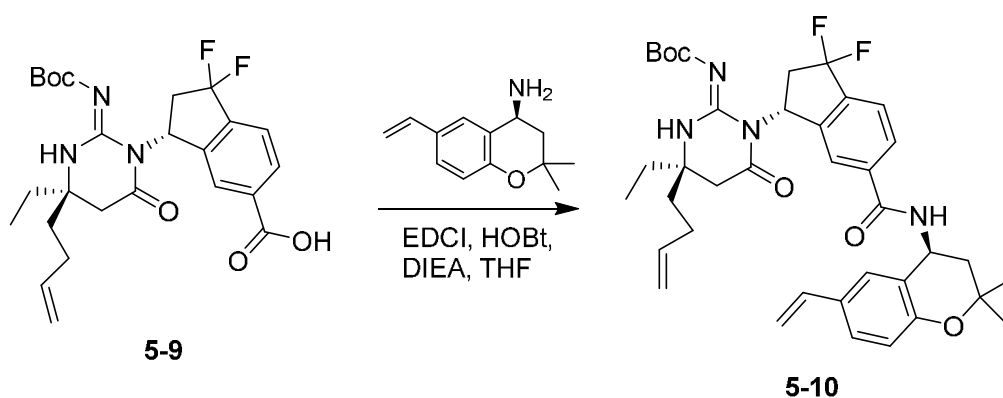


A una solución de (R)-3-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato de metilo (**5-8**) (900 mg, 1,780 mmol) en THF (9 ml) se le añadió trimetilsilanolato de potasio (1370 mg, 10,68 mmol). La reacción se agitó a 18 °C durante 0,5 h. La LCMS mostró la masa deseada. Se añadió H₃PO₄ (0,1 g/ml en H₂O) para ajustar el pH a aproximadamente 6~7 y la mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto ácido (R)-3-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (**5-9**).

MS (ESI) m/z 492,1 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,08 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 4,99-5,16 (m, 2H), 2,98-3,14 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 1,64-1,83 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Preparación del compuesto 5-10



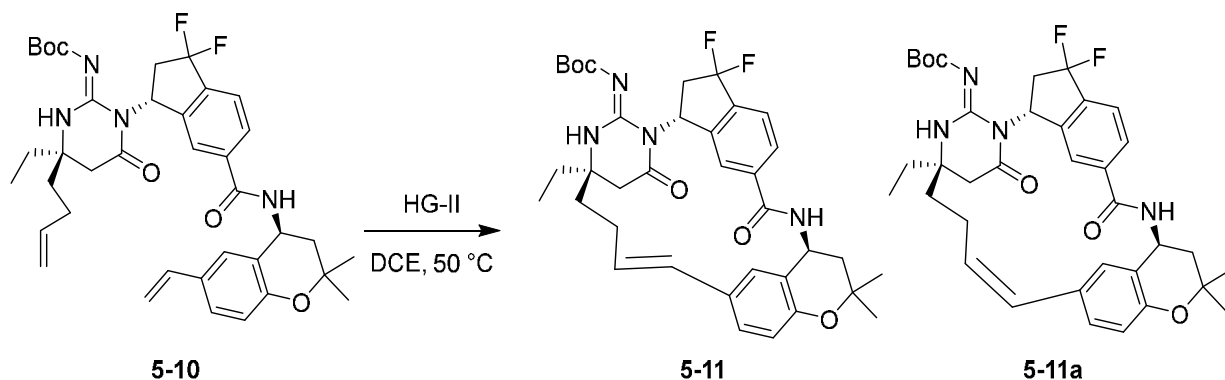
A una solución de ácido (R)-3-((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (**5-9**) (0,87 g, 1,770 mmol), EDC (1,697 g, 8,85 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,718 g, 5,31 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIEA (2,473 ml, 14,16 mmol) y (S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-amina (0,396 g, 1,947 mmol). La reacción se

agitó a 18 °C durante 12 h. La LCMS mostró la masa deseada. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 17 %/éter de petróleo gradiente a 60 ml/min) para proporcionar el producto ((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-1-((R)-6-(((S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-il)carbamoil)-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-10**).

MS (ESI) m/z 677,4 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,08 (s a, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 6,22 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,72-5,77 (m, 1H), 5,46-5,61 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,06-5,08 (m, 1H), 4,97-5,00 (m, 1H), 2,96-3,14 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,10 (d a, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Preparación del compuesto 5-11



A una solución de ((R,E)-4-(but-3-en-1-il)-1-((R)-6-(((S)-2,2-dimetil-6-vinilcroman-4-il)carbamoil)-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-etil-6-oxotetrahidropirimidin-2(1H)-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-10**) (1 g, 1,478 mmol) en DCE (500 ml) se le añadió dicloro[1,3-bis(2,6-isopropilfenil)-2-imidazolidiniliden](2-isopropoxifenilmetileno)ruthenio (II) (0,105 g, 0,148 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h con N₂. La LCMS mostró la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g de SepaFlash®, eluyente de EtOAc al 15 %/éter de petróleo gradiente a 60 ml/min) para proporcionar ((7Z,11R,14R,14aR,21aS,24E)-11-etil-16,16-difluoro-2,2-dimetil-13,20-dioxo-1,2,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-dodecahidro-9H-11,14-(epiminometano)-

4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-24-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-11a**, olefina *cis*; producto secundario) y ((7*E*,11*R*,14*R*,14*aR*,21*aS*,24*E*)-11-etil-16,16-difluoro-2,2-dimetil-13,20-dioxo-1,2,10,11,12,13,14*a*,15,16,20,21,21*a*-dodecahidro-9*H*-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-24-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-11**, olefina *trans*; producto principal).

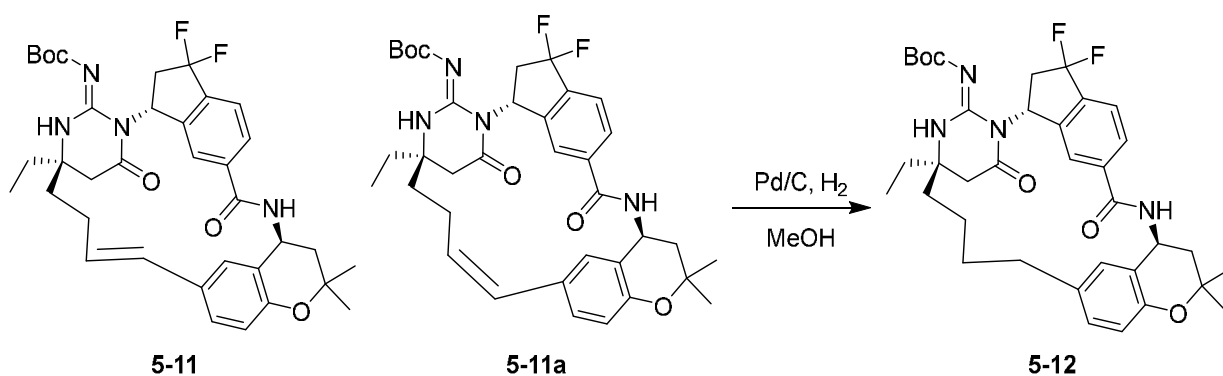
(5-11a, olefina *cis*): MS (ESI) m/z 649,3 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64-6,76 (m, 1H), 6,39 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58-5,61 (m, 1H), 5,41-5,45 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,63-1,86 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

(5-11, olefina *trans*): MS (ESI) m/z 649,3 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,15 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61-6,70 (m, 1H), 6,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,68-5,89 (m, 1H), 5,47-5,50 (m, 1H), 2,95-3,14 (m, 2H), 2,68 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,32-2,35 (m, 3H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

20 Preparación del compuesto 5-12



A una solución de ((7*E*,11*R*,14*R*,14*aR*,21*aS*,24*E*)-11-etil-16,16-difluoro-2,2-dimetil-13,20-dioxo-1,2,10,11,12,13,14*a*,15,16,20,21,21*a*-dodecahidro-9*H*-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-24-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-11**) (780 mg, 1,202 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %-C (128 mg, 0,120 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con H₂ (tres veces). La mezcla resultante se agitó a 18 °C durante 10 min en atmósfera de H₂ (103,421 KPa (15 psi)). La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se

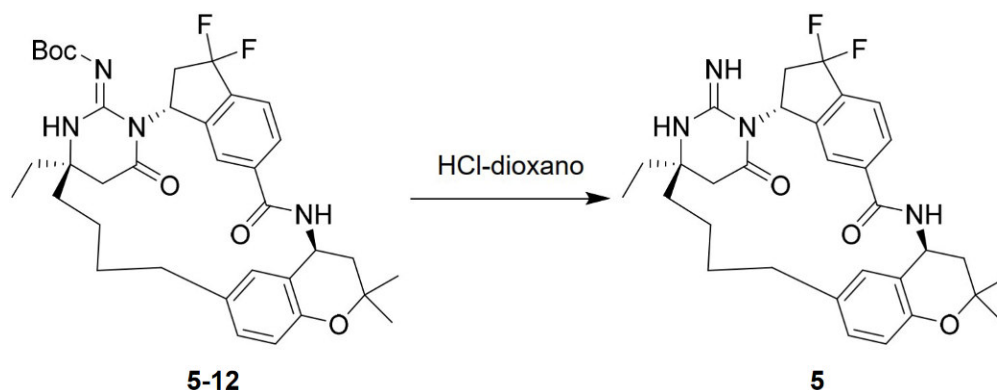
filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ((11R,14R,14aR,21aS,E)-11-etil-16,16-difluoro-2,2-dimetil-13,20-dioxo-1,2,8,9,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-tetradecahidro-7H-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-

h][1,7]diazaciclooctadecin-24-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-12**), que se usó tal cual

5 directamente en la etapa siguiente.

MS (ESI) m/z 651,4 ($M+H$)⁺

Preparación del ejemplo 5



10 Una solución de ((11R,14R,14aR,21aS,E)-11-etil-16,16-difluoro-2,2-dimetil-13,20-dioxo-1,2,8,9,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-tetradecahidro-7H-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-24-iliden)carbamato de *terc*-butilo (**5-12**) (700 mg, 1,076 mmol) en HCl-dioxano (4 N) (10 ml) se agitó a 18 °C durante 12 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a presión

15 reducida para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa inversa (Instrumento 3-101(EK) Método Fase de separación Columna Boston Uni C18 150 x 40 mm, 5 um Condición agua (HCl al 0,04 %)-ACN Inicio B 33 Final B 63 Tiempo de gradiente (min) 10 100 % de B Tiempo de parada 2 Caudal (ml/min) 60 Inyecciones 2) para proporcionar

20 1,2,7,8,9,10,11,12,15,16,21,21a-dodecahidro-13H-11,14-(epiminometano)-4,6:17,19-dietenociclopenta[b]pirano[4,3-h][1,7]diazaciclooctadecin-13,20(14aH)-diona **Ejemplo 5**.

MS (ESI) m/z 551,3 ($M+H$)⁺

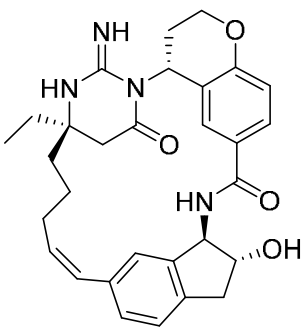
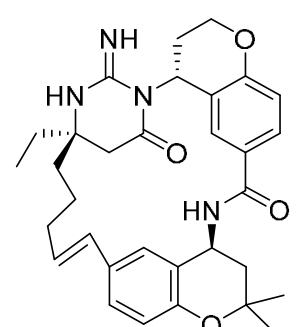
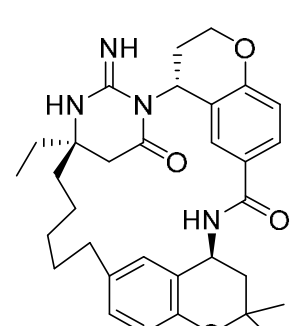
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,72 (d a, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 6,4, 11,6 Hz, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 2H), 2,46-2,63 (m, 3H), 2,14-2,17 (m, 1H), 1,73-1,91 (m, 5H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

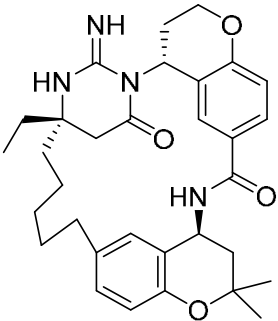
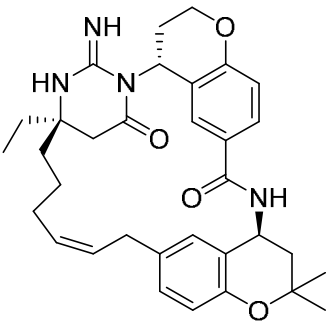
Los compuestos de la tabla 1 se prepararon de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 y/o el ejemplo 5. Los isómeros se separaron por HPLC preparativa o/y SFC quiral preparativa.

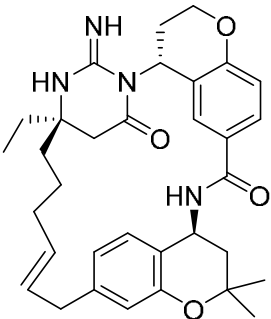
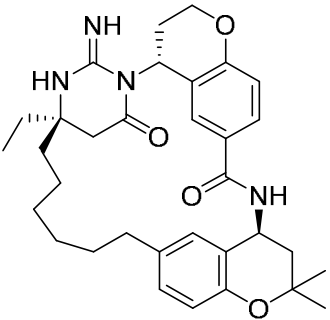
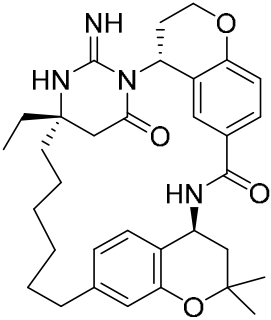
Se puede usar un asterisco (*) en un dibujo de una estructura química que indica la localización de un centro quiral.

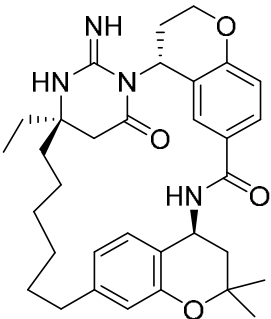
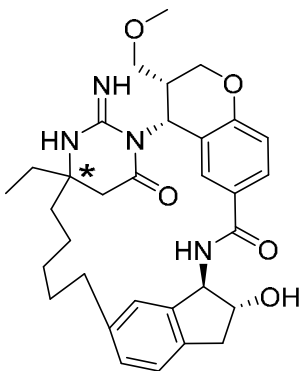
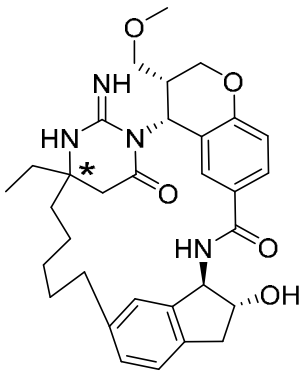
TABLA 1

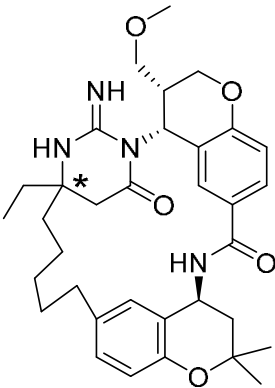
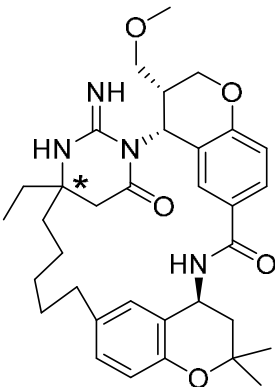
Ejemplo	Estructura	MS observada	Nombre químico
3B		531,2	(1R,5S,17S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
5a		515,3	(1R,5R,9E,16R,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-24-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.211,14.013,17.023,27]dotriaconta-9,11,13,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

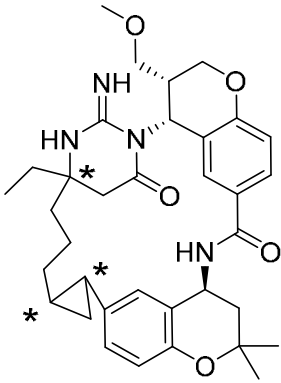
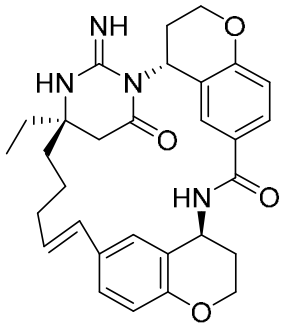
6		515,2	(1R,5R,9Z,16R,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-24-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.211,14.013,17.023,27]dotriaconta-9,11,13,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
7		543,3	(1R,5R,9E,18S)-5-etil-3-imino-16,16-dimetil-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritiaconta-9,11,13,21,23,28,30-heptaen-20,33-diona
8		545,3	(1R,5R,18S)-5-etil-3-imino-16,16-dimetil-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritiaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona

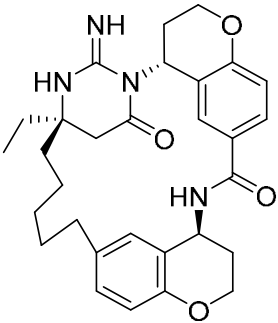
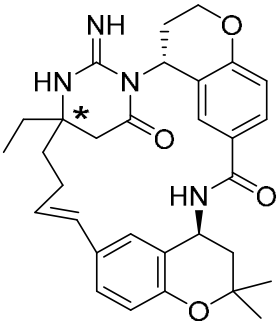
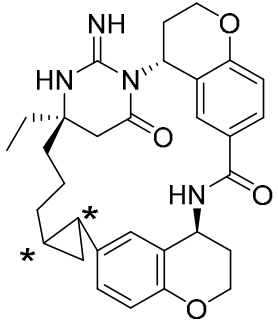
9		545,3	(1R,5S,18S)-5- etil-3-imino- 16,16-dimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 11,13,21,23,28,30- hexaen-20,33- diona
10		557,3	(1R,5R,9Z,19S)-5- etil-3-imino- 17,17-dimetil- 16,26-dioxa- 2,4,20- triazahexaciclo[20. 6.2.22,5.212,15.01 4,19.025,29]tetratr iaconta- 9,12,14,22(30),23, 25(29),31- heptaen-21,34- diona

11		557,3	(1R,5R,9E,20S)-5- etil-3-imino- 18,18-dimetil- 17,27-dioxa- 2,4,21- triazahexaciclo[21. 6.2.22,5.112,16.01 5,20.026,30]tetratr iaconta- 9,12(32),13,15,23, 25,30-heptaen- 22,34-diona
12		559,3	(1R,5R,19S)-5- etil-3-imino- 17,17-dimetil- 16,26-dioxa- 2,4,20- triazahexaciclo[20. 6.2.22,5.212,15.01 4,19.025,29]tetratr iaconta- 12,14,22(30),23,2 5(29),31-hexaen- 21,34-diona
13		559,3	(1R,5S,20S)-5- etil-3-imino- 18,18-dimetil- 17,27-dioxa- 2,4,21- triazahexaciclo[21. 6.2.22,5.112,16.01 5,20.026,30]tetratr iaconta- 12(32),13,15,23,2 5,30-hexaen- 22,34-diona

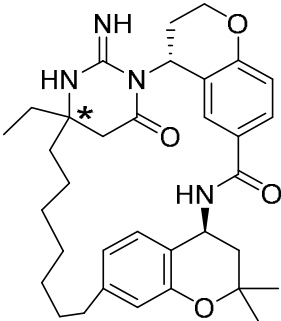
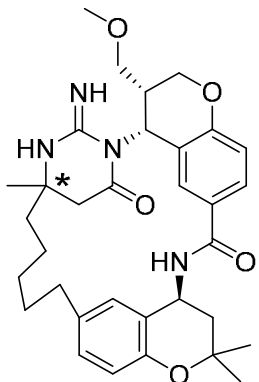
14		559,3	(1R,5R,20S)-5- etil-3-imino- 18,18-dimetil- 17,27-dioxa- 2,4,21- triazahexaciclo[21. 6.2.22,5.112,16.01 5,20.026,30]tetratr iaconta- 12(32),13,15,23,2 5,30-hexaen- 22,34-diona
15A		561,2	(1R,16R,17R,26R) -5-etil-16-hidroxi- 3-imino-26- (metoximetil)-24- oxa-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.211,14.01 3,17.023,27]dotria conta- 11,13,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
15B		561,2	(1R,16R,17R,26R) -5-etil-16-hidroxi- 3-imino-26- (metoximetil)-24- oxa-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.211,14.01 3,17.023,27]dotria conta- 11,13,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

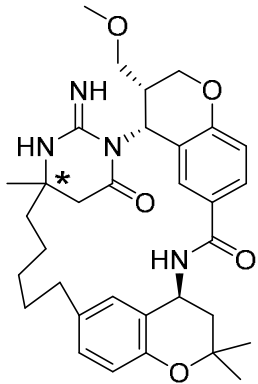
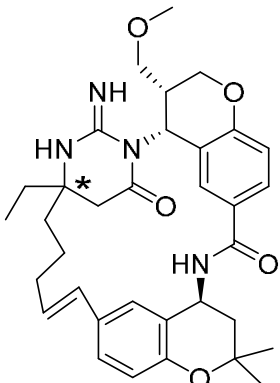
16A		589,3	(1R,18S,27R)-5- etil-3-imino-27- (metoximetil)- 16,16-dimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 11,13,21,23,28,30- hexaen-20,33- diona
16B		589,3	rac-(1R,18S,27R)- 5-etil-3-imino-27- (metoximetil)- 16,16-dimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 11,13,21,23,28,30- hexaen-20,33- diona

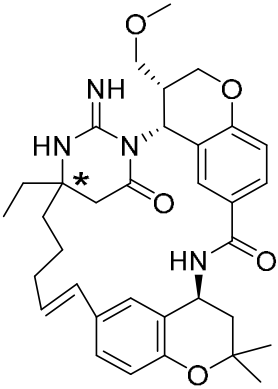
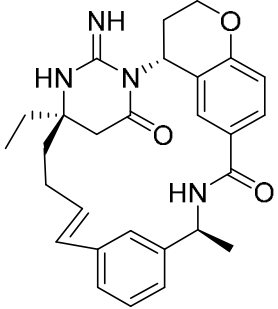
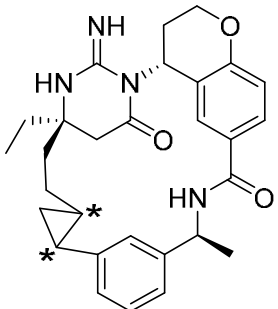
17		601,3	rac- (12R,13R,22S)-8- etil-10-imino-13- (metoximetil)- 24,24-dimetil- 15,25-dioxa- 9,11,21- triazaheptaciclo[2 0.6.2.28,11.216,19 .02,4.012,17.026,3 0]tetratriaconta- 1(29),16(32),17,19 (31),26(30),27- hexaen-20,33- diona
18		515,2	rac- (1R,5R,9E,18S)-5- etil-3-imino- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 9,11,13,21,23,28,3 0-heptaen-20,33- diona

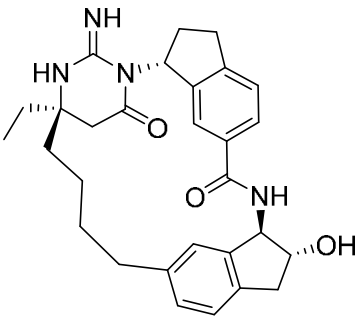
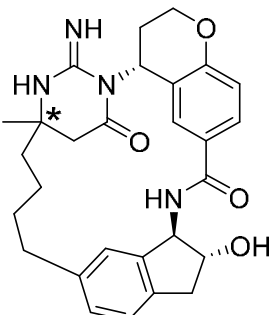
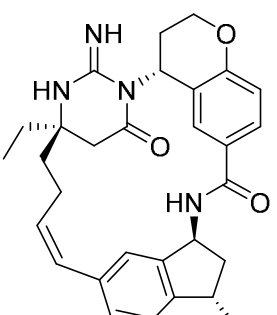
19		517,2	rac-(1R,5R,18S)-5-etil-3-imino-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritiaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona
20		529,2	rac-(1R,8E,17S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
21		529,2	rac-(8R,12R,22S)-8-etil-10-imino-15,25-dioxa-9,11,21-triazaheptacyclo[20.6.2.28,11.216,19.02,4.012,17.026,30]tetratriaconta-1(29),16(32),17,19(31),26(30),27-hexaen-20,33-diona

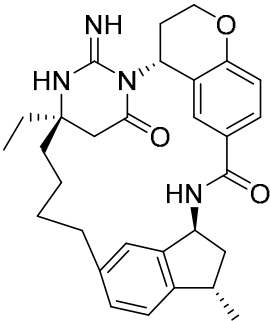
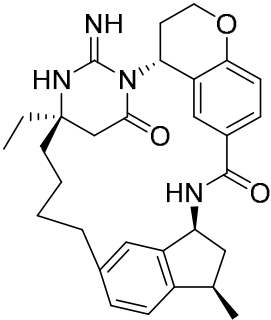
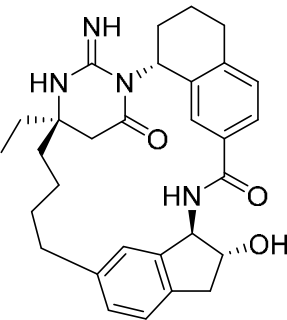
22		545,2	rac-(1R,5R,19S)-5-etil-3-imino-17,17-dimetil-16,26-dioxa-2,4,20-triazahexaciclo[20.6.2.22.5.111.15.01 4,19.025,29]tritia conta-11(31),12,14,22,24,29-hexaen-21,33-diona
23		571,3	rac-(1R,11Z,21S)-5-etil-3-imino-19,19-dimetil-18,28-dioxa-2,4,22-triazahexaciclo[22.6.2.22.5.113,17.01 6,21.027,31]pentatriaconta-11,13(33),14,16,24,26,31-heptaen-23,35-diona
24A		573,3	rac-(1R,21S)-5-etil-3-imino-19,19-dimetil-18,28-dioxa-2,4,22-triazahexaciclo[22.6.2.22.5.113,17.01 6,21.027,31]pentatriaconta-13(33),14,16,24,26,31-hexaen-23,35-diona

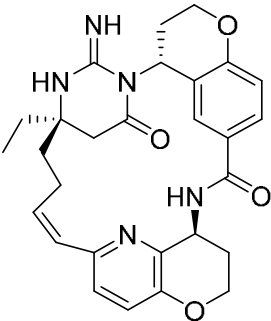
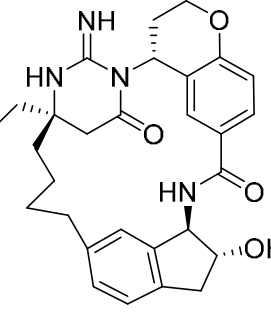
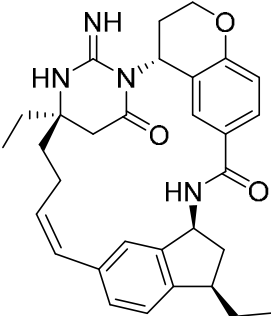
24B		573,3	rac-(1R,21S)-5-ethyl-3-imino-19,19-dimethyl-18,28-dioxo-2,4,22-triazahexacyclo[22.6.2.22,5.113,17.016,21.027,31]pentatriaconta-13(33),14,16,24,26,31-hexaen-23,35-dione
25A		575,4	rac-(1R,18S,27R)-3-imino-27-(methoxymethyl)-5,16,16-trimethyl-15,25-dioxo-2,4,19-triazahexacyclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritiaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-dione

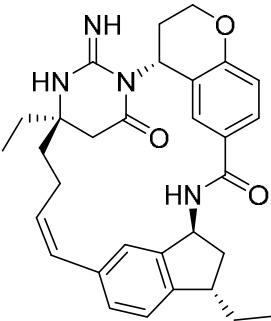
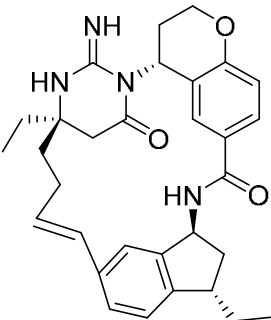
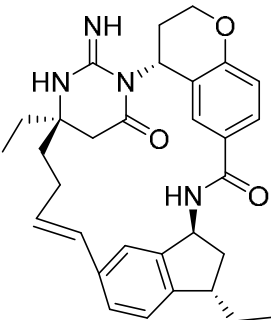
25B		575,3	rac-(1R,18S,27R)- 3-imino-27- (metoximetil)- 5,16,16-trimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 11,13,21,23,28,30- hexaen-20,33- diona
26A		587,5	rac- (1R,9E,18S,27R)- 5-etil-3-imino-27- (metoximetil)- 16,16-dimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 9,11,13,21,23,28,3 0-heptaen-20,33- diona

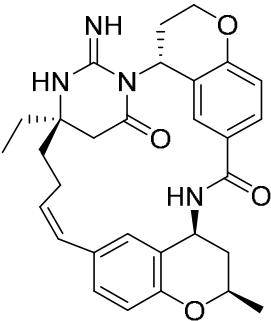
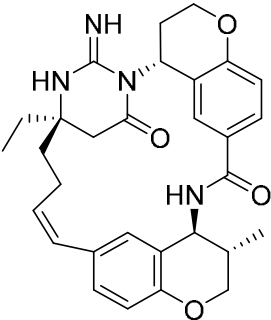
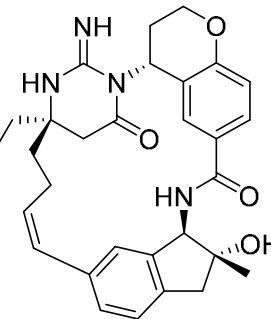
26B		587,3	rac- (1R,9E,18S,27R)- 5-etil-3-imino-27- (metoximetil)- 16,16-dimetil- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 9,11,13,21,23,28,3 0-heptaen-20,33- diona
28		473.2	(1R,5R,8E,15S)-5- etil-3-imino-15- metil-22-oxa- 2,4,16- triazapentaciclo[1 6.6.2.22,5.110,14. 021,25]nonacosa- 8,10,12,14(27),18, 20,25-heptaen- 17,29-diona
29		487.2	(1R,5R,16S)-5- etil-3-imino-16- metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.111,15.08 ,10.022,26]triacont a- 11,13,15(28),19,2 1,26-hexaen- 18,30-diona

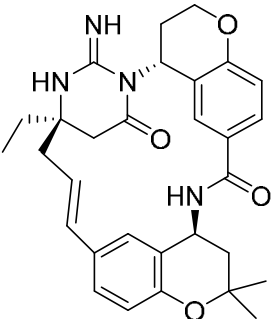
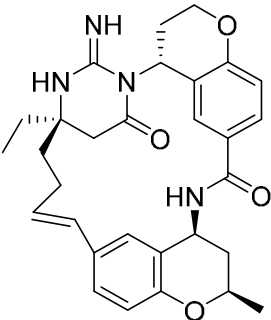
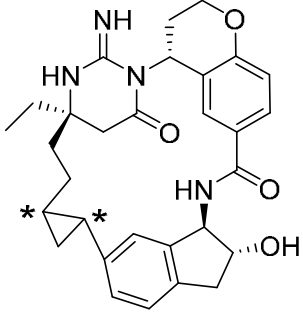
30		487.2	(1R,5R,15R,16R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]triaconta-10,12,19,21,25,27-hexaen-18,30-diona
31		489.2	(1R,15R,16R)-15-hidroxi-3-imino-5-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
32		499.2	(1R,5R,8Z,14S,16S)-5-etil-3-imino-14-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

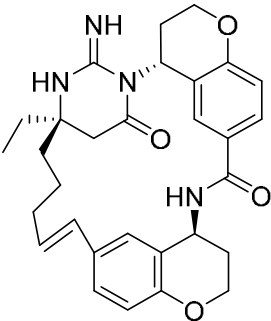
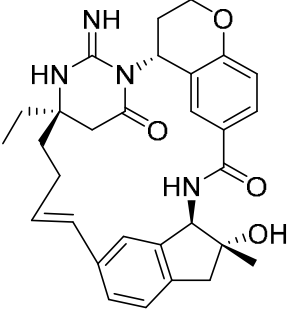
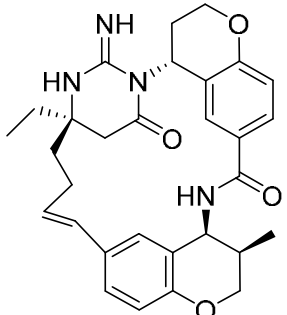
33		501.2	(1R,5R,14S,16S)- 5-etil-3-imino-14- metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
34		501.3	(1R,5R,14R,16S)- 5-etil-3-imino-14- metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
35		501.2	(1R,5R,15R,16R)- 5-etil-15-hidroxi- 3-imino-2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona

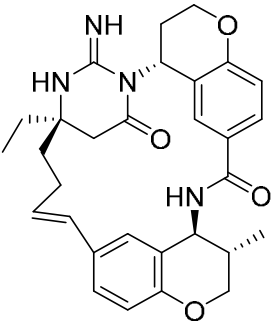
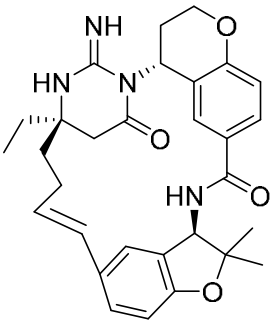
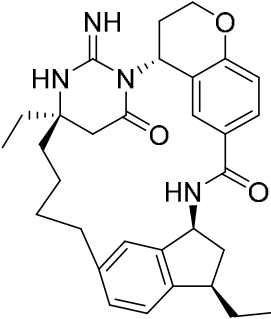
36		502.3	(1R,5R,8Z,17S)-5- etil-3-imino- 14,24-dioxa- 2,4,11,18- tetrazahehexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 8,10,12,20,22,27,2 9-heptaen-19,32- diona
37		503.2	(1R,5R,15R,16R)- 5-etil-15-hidroxi- 3-imino-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
38		513.2	(1R,5R,8Z,14R,16 S)-5,14-dietil-3- imino-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 8,10,12,19,21,26,2 8-heptaen-18,31- diona

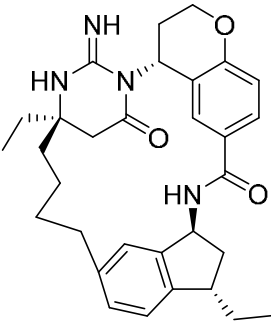
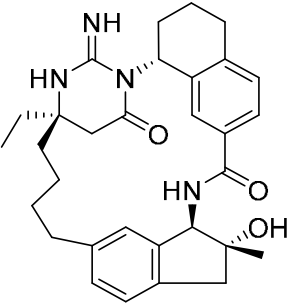
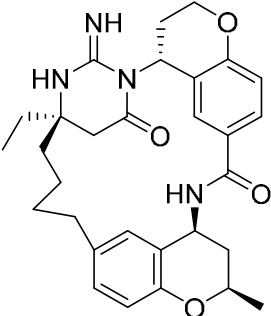
39		513.3	(1R,5R,8Z,14S,16S)-5,14-dietil-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexacyclo[17.6.2.22.5.210.13.012,16.022,26]henti-aconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
40		513.2	(1R,5R,8E,14S,16S)-5,14-dietil-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexacyclo[17.6.2.22.5.210.13.012,16.022,26]henti-aconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
41		513.2	(1R,5R,8E,14R,16S)-5,14-dietil-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexacyclo[17.6.2.22.5.210.13.012,16.022,26]henti-aconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

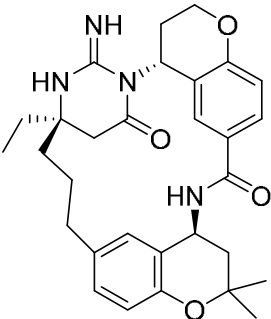
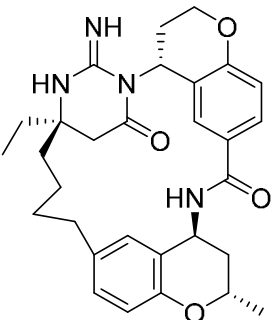
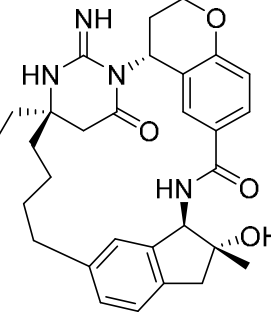
42		515.3	(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
43		515.2	(1R,5R,8Z,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
44		515.2	(1R,5R,8Z,15R,16R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-15-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

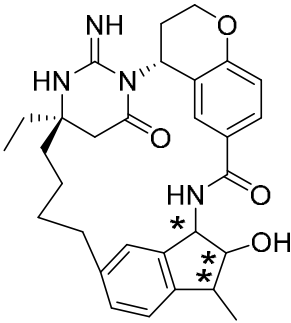
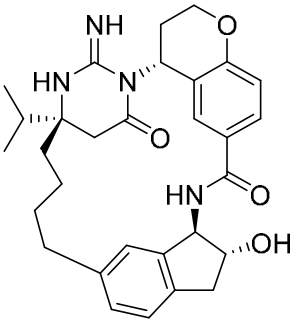
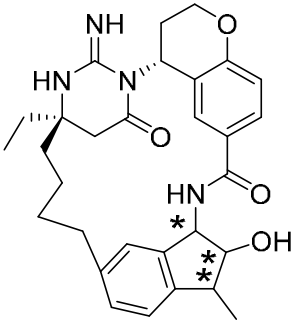
45		515.2	(1R,5R,7E,16S)-5- etil-3-imino- 14,14-dimetil- 13,23-dioxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.29,12.011 ,16.022,26]hentria conta- 7,9,11,19,21,26,28 -heptaen-18,31- diona
46		515.3	(1R,5R,8E,15R,17 S)-5-etil-3-imino- 15-metil-14,24- dioxa-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 8,10,12,20,22,27,2 9-heptaen-19,32- diona
47		515.2	(1R,5R,16R,17R)- 5-etil-16-hidroxi- 3-imino-24-oxa- 2,4,18- trizaheptaciclo[1 8.6.2.22,5.211,14. 08,10.013,17.023, 27]dotriaconta- 11,13,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

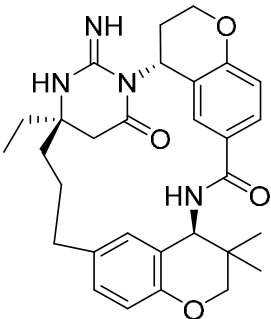
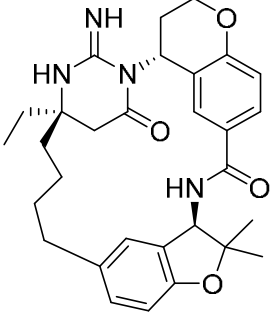
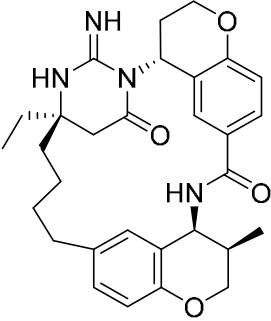
48		515.2	1R,5R,9E,18S)-5- etil-3-imino- 15,25-dioxa- 2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 9,11,13,21,23,28,3 0-heptaen-20,33- diona
49		515.2	(1R,5R,8E,15R,16 R)-5-etil-15- hidroxi-3-imino- 15-metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 8,10,12,19,21,26,2 8-heptaen-18,31- diona
50		515.2	(1R,5R,8E,16R,17 S)-5-etil-3-imino- 16-metil-14,24- dioxa-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 8,10,12,20,22,27,2 9-heptaen-19,32- diona

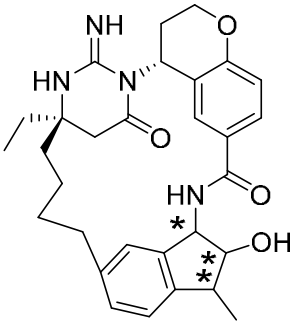
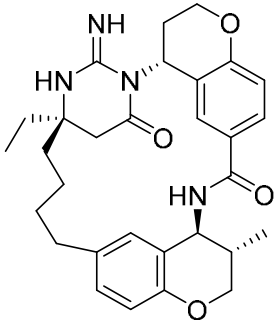
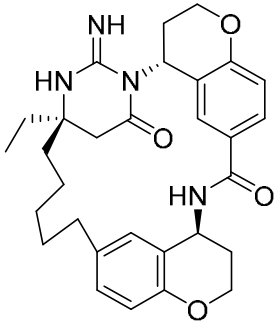
51		515.2	(1R,5R,8E,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
52		515.3	(1R,5R,8E,16R)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
53		515.3	(1R,5R,14R,16S)-5,14-dietil-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

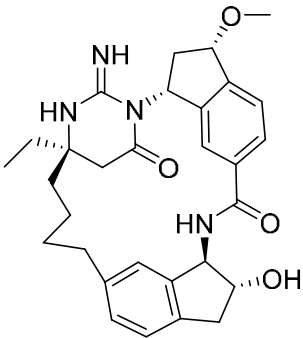
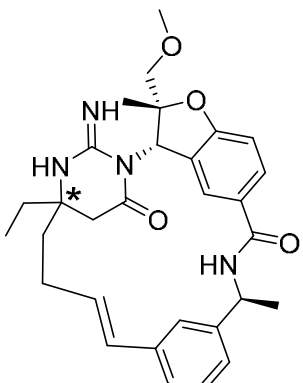
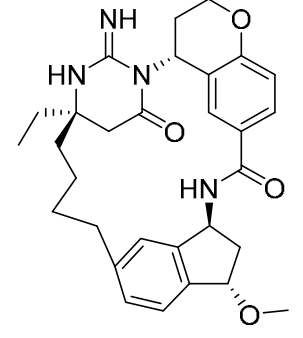
54		515.3	(1R,5R,14S,16S)- 5,14-dietil-3- imino-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
55		515.3	(1R,5R,15R,16R)- 5-etil-15-hidroxi- 3-imino-15-metil- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
56		517.3	(1R,5R,15R,17S)- 5-etil-3-imino-15- metil-14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

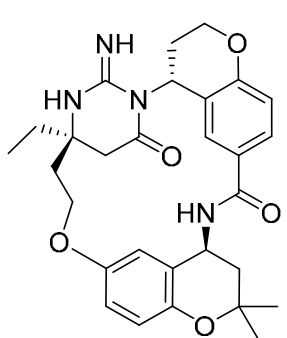
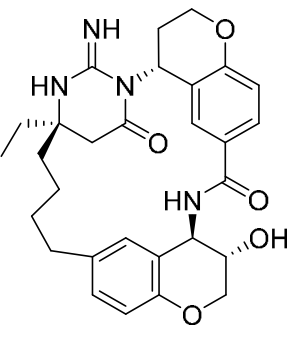
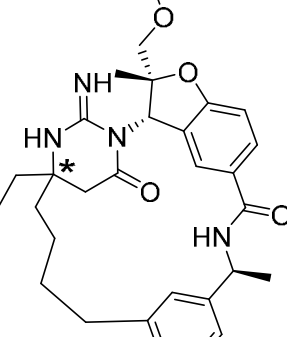
57		517.2	(1R,5R,16S)-5- etil-3-imino- 14,14-dimetil- 13,23-dioxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.29,12.011 ,16.022,26]hentria conta- 9,11,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
58		517.3	(1R,5R,15S,17S)- 5-etil-3-imino-15- metil-14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
59		517.2	(1R,5R,15R,16R)- 5-etil-15-hidroxi- 3-imino-15-metil- 23-oxa-2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona

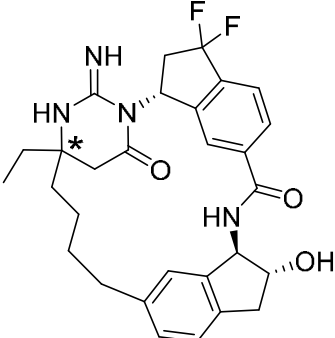
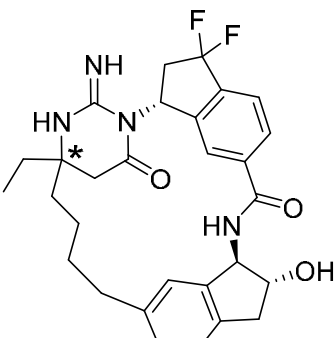
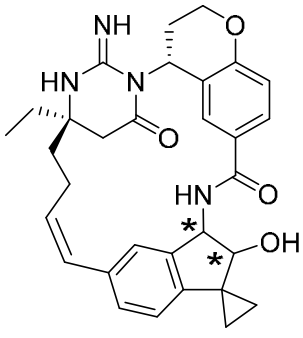
60		517.3	(1R,5R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-14-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
61		517.3	(1R,5R,15R,16R)-15-hidroxi-3-imino-5-isopropyl-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
62		517.2	(1R,5R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-14-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

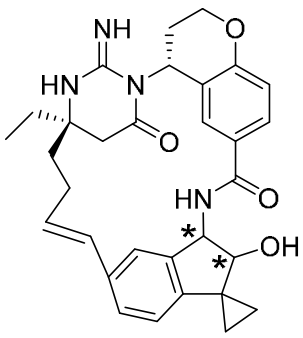
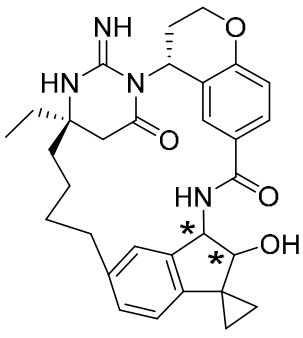
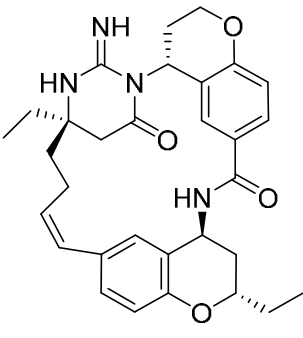
63		517.2	(1R,5R,16S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 13,23-dioxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.29,12.011 ,16.022,26]hentria conta- 9,11,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
64		517.3	(1R,5R,16R)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,23-dioxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
65		517.2	(1R,5R,16R,17S)- 5-etil-3-imino-16- metil-14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

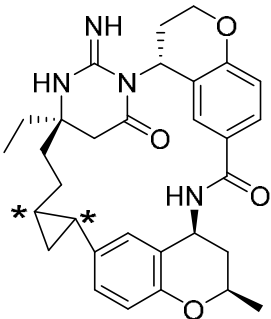
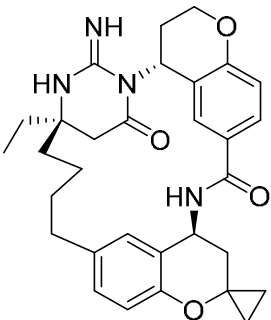
66		517.2	(1R,5R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-14-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
67		517.3	(1R,5R,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
68		517.2	(1R,5R,18S)-5-etil-3-imino-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritriaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona

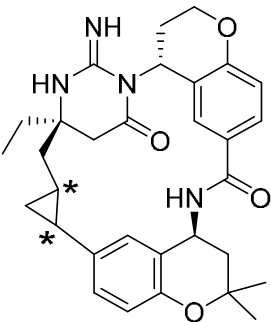
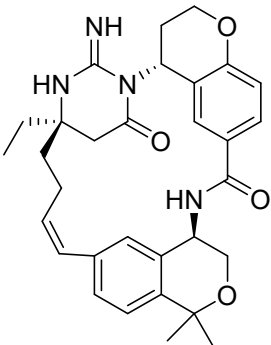
69		517.3	(1R,5R,15R,16R,23S)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-23-metoxi-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]trianta-10,12,19,21,25,27-hexaen-18,30-diona
70		517.2	(1S,8E,15S,23R)-5-etil-3-imino-23-(metoximetil)-15,23-dimetil-22-oxa-2,4,16-triazapentaciclo[16.5.2.22,5.110,14.021,24]octacos-8,10,12,14(26),18,20,24-heptaen-17,28-diona
71		517.2	(1R,5R,14S,16S)-5-etil-3-imino-14-metoxi-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

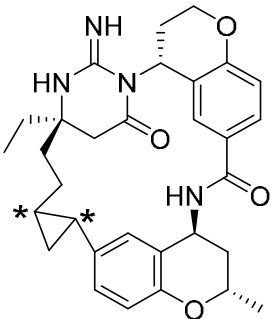
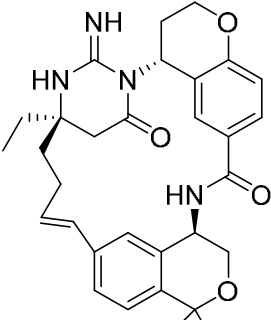
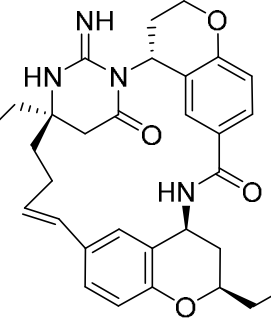
72		519.2	(1R,5R,16S)-5- etil-3-imino- 14,14-dimetil- 8,13,23-trioxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.29,12.011 ,16.022,26]hentria conta- 9,11,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
73		519.2	(1R,5R,16S,17R)- 5-etil-16-hidroxi- 3-imino-14,24- dioxahexacyclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
74		519.2	(1S,15S,23R)-5- etil-3-imino-23- (methoximetil)- 15,23-dimetil-22- oxa-2,4,16- triazapentaciclo[1 6.5.2.22,5.110,14. 021,24]octacosa- 10,12,14(26),18,2 0,24-hexaen- 17,28-diona

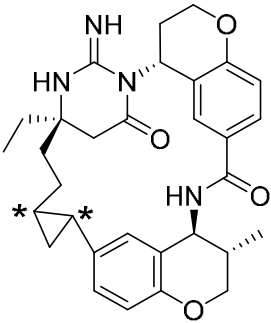
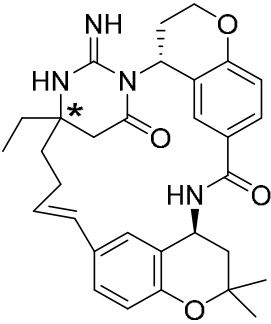
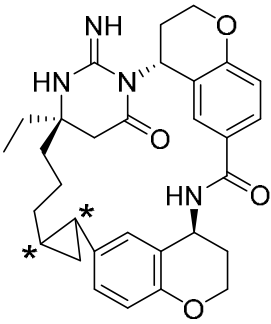
75A		523.2	(1R,15R,16R)-5-ethyl-23,23-difluoro-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]trianta-10,12,19(26),20,22(25),27-hexaen-18,30-diona
75B		523.2	(1R,15R,16R)-5-ethyl-23,23-difluoro-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]trianta-10,12,19(26),20,22(25),27-hexaen-18,30-diona
76		527.2	(1R,5R,8Z)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-spiro[23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-14,1'-ciclopropane]-18,31-diona

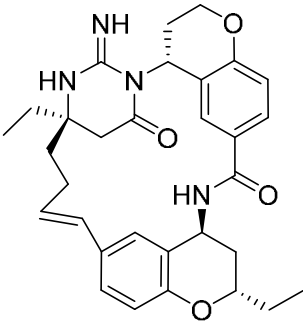
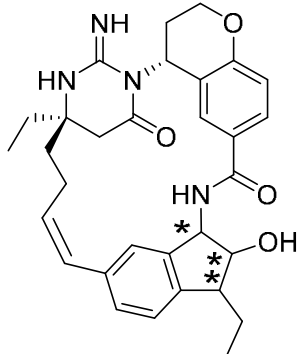
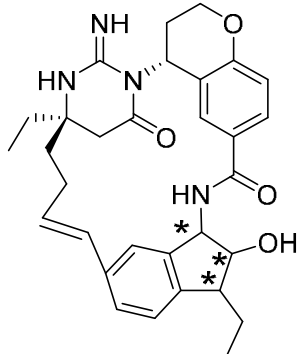
77		527.3	(1R,5R,8E)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-spiro[23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-14,1'-ciclopropane]-18,31-diona
78		529.2	(1R,5R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-spiro[23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-14,1'-ciclopropane]-18,31-diona
79		529.2	(1R,5R,8Z,15S,17S)-5,15-dietil-3-imino-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

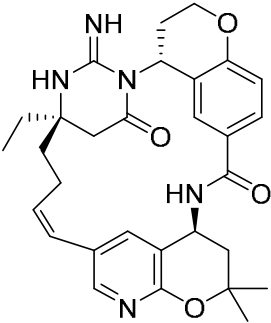
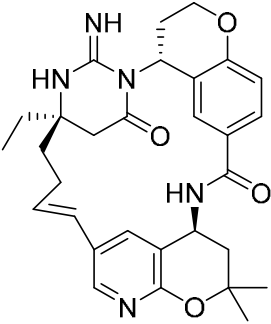
80		529.3	(7R,11R,21S,23R)-7-etil-9-imino-23-metil-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.2.7.10.215.18.02,4.011,16.025,29]tritiaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
81		529.3	(1R,5R,17S)-5-etil-3-imino-spiro[14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.2.2.5.210.13.012,17.023,27]dotriaconta-10(30),11,13(29),20,22,27-hexaen-15,1'-ciclopropane]-19,32-diona

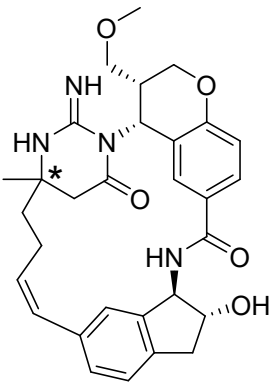
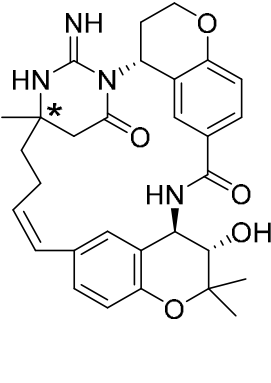
82		529.2	(6R,10R,20S)-6- etil-8-imino- 22,22-dimetil- 13,23-dioxa- 7,9,19- triazahetaciclo[1 8.6.2.26,9.214,17. 02,4.010,15.024,2 8]dotriaconta- 1(27),14(30),15,17 (29),24(28),25- hexaen-18,31- diona
83		529.2	(1R,5R,8Z,17R)- 5-etil-3-imino- 14,14-dimetil- 15,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 8,10(30),11,13(29) ,20,22,27-heptaen- 19,32-diona

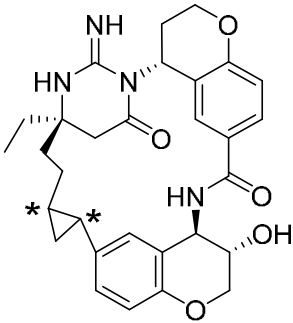
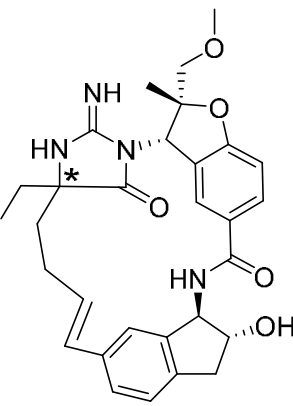
84		529.3	(7R,11R,21S,23S)-7-etil-9-imino-23-metil-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
85		529.3	(1R,5R,8E,17R)-5-etil-3-imino-14,14-dimetil-15,24-dioxa-2,4,18-triazaheptacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10(30),11,13(29),20,22,27-heptaen-19,32-diona
86		529.2	(1R,5R,8E,15R,17S)-5,15-dietil-3-imino-14,24-dioxa-2,4,18-triazaheptacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

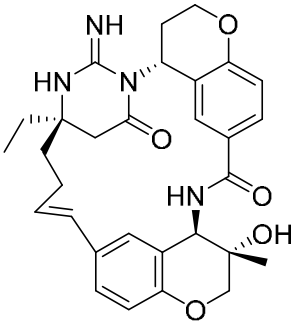
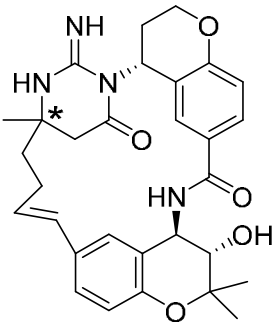
87		529.2	(7R,11R,21S,22S)-7-etil-9-imino-22-metil-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27.10.215.18.02.4.011.16.025.29]tritiaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
88		529.2	(1R,8E,17S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahehexaciclo[18.6.2.22.5.210.13.012.17.023.27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
89		529.2	(8R,12R,22S)-8-etil-10-imino-15,25-dioxa-9,11,21-triazaheptaciclo[20.6.2.28.11.216.19.02.4.012.17.026.30]tetratriaconta-1(29),16(32),17,19(31),26(30),27-hexaen-20,33-diona

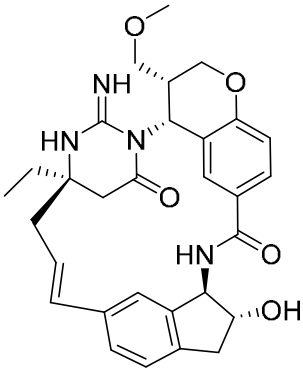
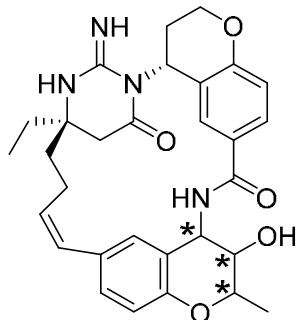
90		529.2	(1R,5R,8E,15S,17S)-5,15-dietil-3-imino-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
91		529.2	(1R,5R,8Z)-5,14-dietil-15-hidroxi-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
92		529.2	(1R,5R,8E)-5,14-dietil-15-hidroxi-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

93		530.3	(1R,5R,8Z,17S)-5-ethyl-3-imino-15,15-dimethyl-14,24-dioxatetrazaheptacyclo[18.6.2.2.2.5.2.10.13.0.12.17.0.23.27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione
94		530.3	(1R,5R,8E,17S)-5-ethyl-3-imino-15,15-dimethyl-14,24-dioxatetrazaheptacyclo[18.6.2.2.2.5.2.10.13.0.12.17.0.23.27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione

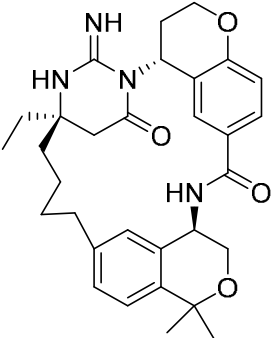
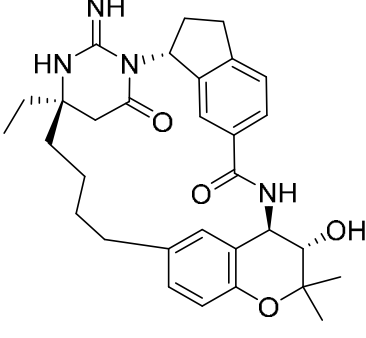
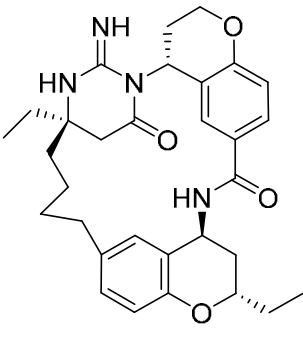
95		531.3	(1R,8Z,15R,16R,25R)-15-hidroxi-3-imino-25-(metoximetil)-5-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
96		531.2	(1R,8Z,16S,17R)-16-hidroxi-3-imino-5,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

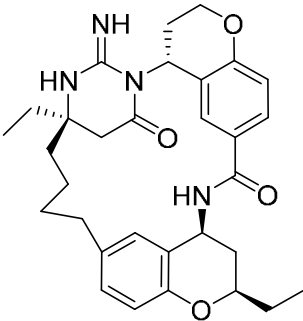
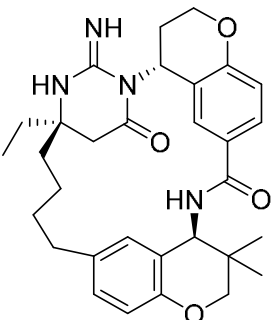
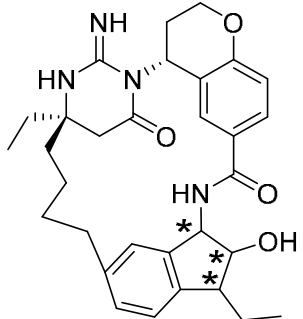
97		531.2	(7R,11R,21R,22S)-7-etil-22-hidroxi-9-imino-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27.10.215.18.02,4.011,16.025,29]tritiaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
98		531.2	(1S,8E,15R,16R,24R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-24-(metoximetil)-24-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.210.13.12.5.012,16.022,25]nonacosa-8,10,12,19,21,25,27-heptaen-18,29-diona

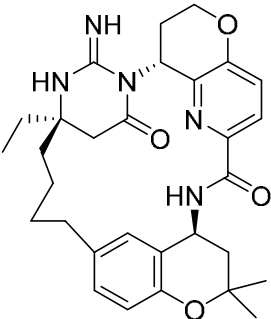
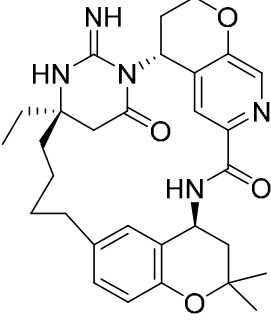
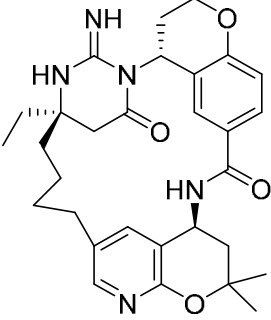
99		531.2	(1R,5R,8E,16S,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-16-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
100		531.2	(1R,8E,16S,17R)-16-hidroxi-3-imino-5,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

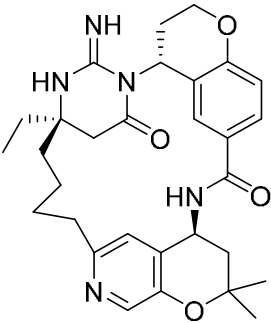
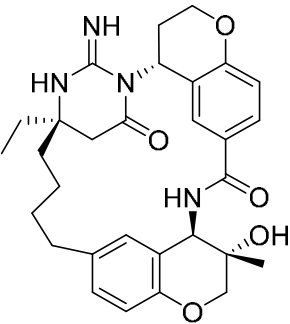
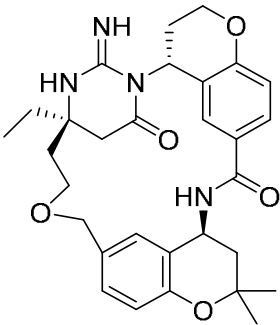
101		531.3	(1R,5R,7E,14R,15R,24R)-5-etil-14-hidroxi-3-imino-24-(methoxymetil)-22-oxa-2,4,16-triazahexaciclo[16.6.2.22,5.29,12.011,15.021,25]triacont a-7,9,11,18,20,25,27-heptaen-17,30-diona
102		531.2	(1R,5R,8Z)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

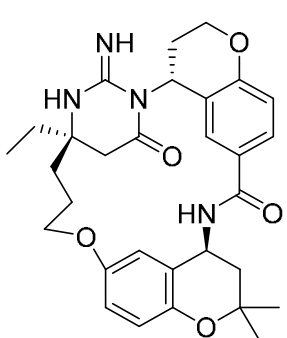
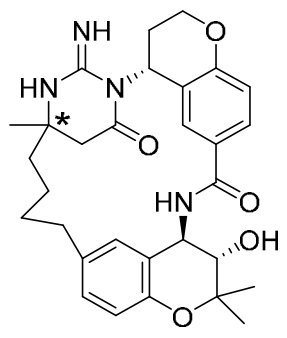
103		531.2	(1R,5R,8E)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
104		531.2	(1S,10R,14R,17Z)-14-etil-30-fluoro-12-imino-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-diona
105		531.2	(1R,5R)-5,14-dietil-15-hidroxi-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

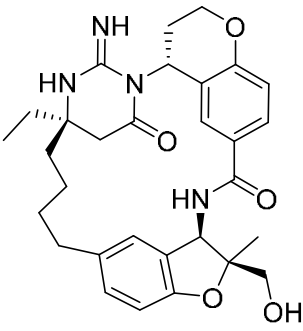
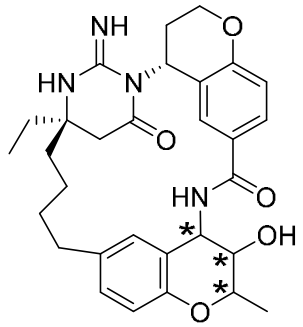
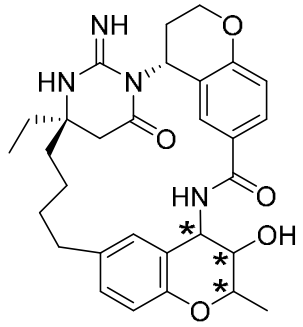
106		531.3	(1R,5R,17R)-5- etil-3-imino- 14,14-dimetil- 15,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10(30),11,13(29),2 0,22,27-hexaen- 19,32-diona
107		531.2	(1R,10R,14R,25S) -14-etil-25- hidroxi-12-imino- 24,24-dimetil-23- oxa-2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4(31),5,7(30),19(2 7),20,22(26)- hexaen-3,29-diona
108		531.3	(1R,5R,15S,17S)- 5,15-dietil-3- imino-14,24- dioxo-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

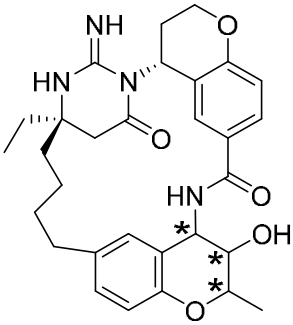
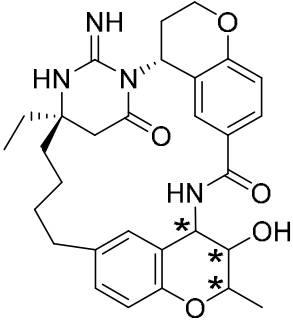
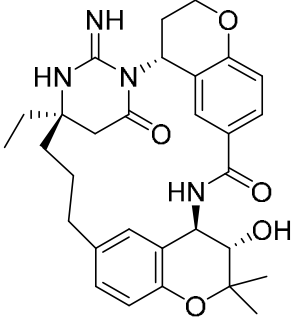
109		531.2	(1R,5R,15R,17S)-5,15-dietil-3-imino-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
110		531.3	(1R,5R,17S)-5-etil-3-imino-16,16-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
111		531.3	(1R,5R)-5,14-dietil-15-hidroxi-3-imino-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

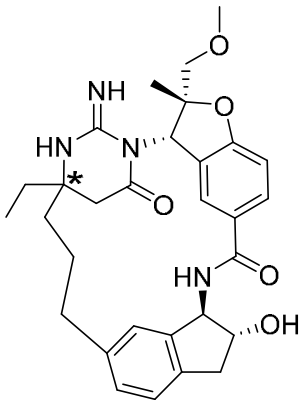
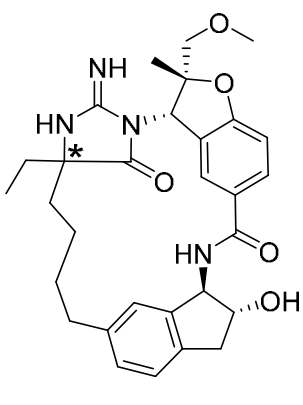
112		532.2	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18,28- tetrazahexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
113		532.3	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18,21- tetrazahexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
114		532.3	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18,29- tetrazahexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

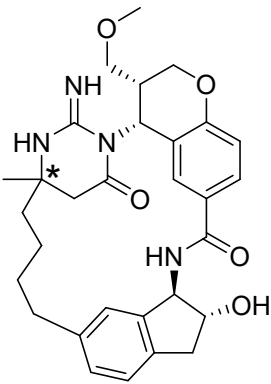
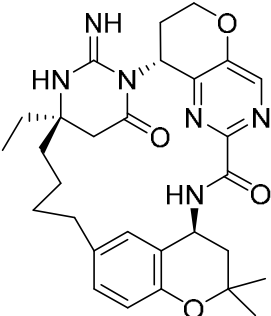
115		532.2	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18,30- tetrazahehexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
116		533.2	(1R,5R,16S,17R)- 5-etil-16-hidroxi- 3-imino-16-metil- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
117		533.2	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 8,14,24-trioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

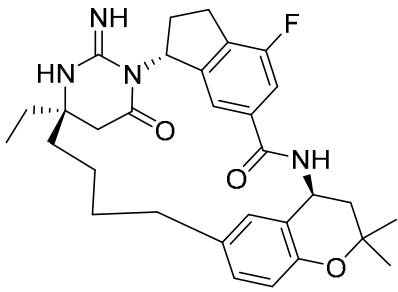
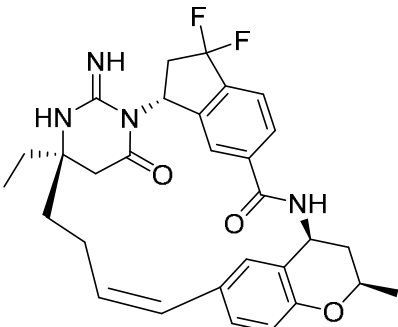
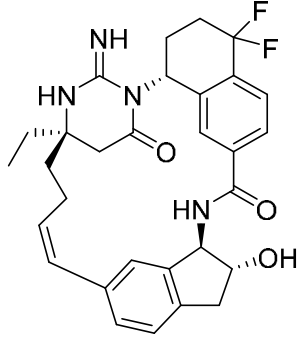
118		533.2	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 9,14,24-trioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
119		533.3	(1R,16S,17R)-16- hidroxi-3-imino- 5,15,15-trimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

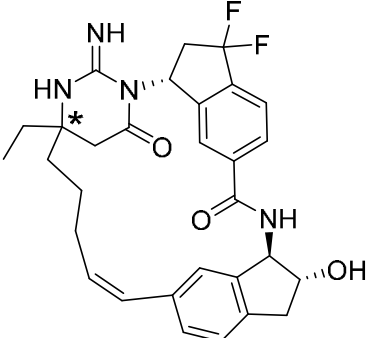
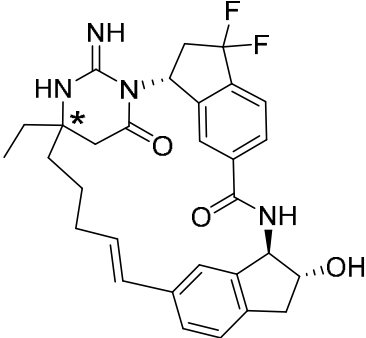
120		533.2	(1R,5R,15S,16R)-5-etil-15-(hidroximetil)-3-imino-15-metil-14,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
121A		533.3	(1R,5R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
121B		533.3	(1R,5R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

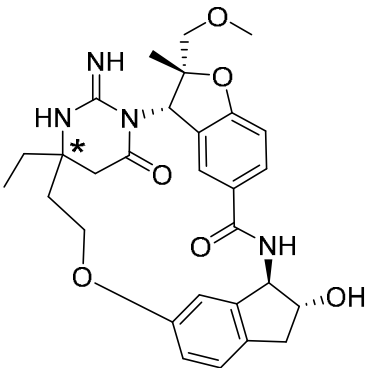
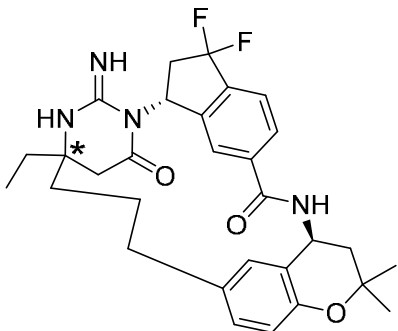
121C		533.3	(1R,5R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
121D		533.3	(1R,5R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
122		533.2	(1R,5R,15S,16R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-14,14-dimetil-13,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.29,12.011,16.022,26]hentriaconta-9,11,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

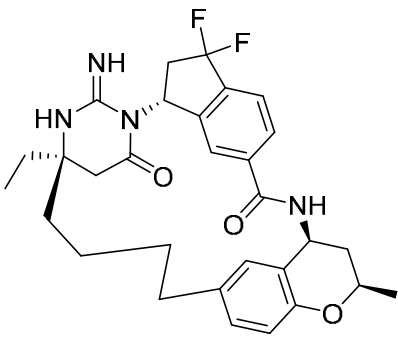
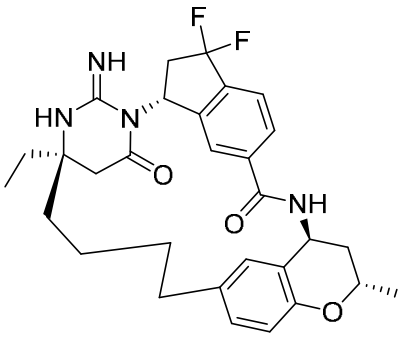
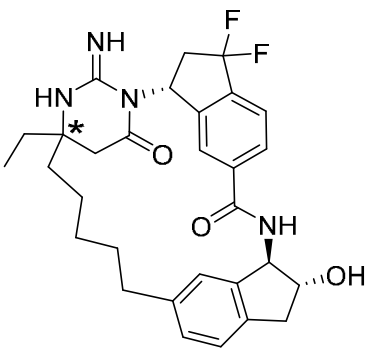
123		533.2	(1S,14R,15R,23R) -5-etil-14-hidroxi- 3-imino-23- (methoxymetil)- 23-metil-22-oxa- 2,4,16- triazahexaciclo[16. 5.2.22,5.29,12.011 ,15.021,24]nonaco sa- 9,11,18,20,24,26- hexaen-17,29- diona
124		533.2	(1S,15R,16R,24R) -5-etil-15-hidroxi- 3-imino-24- (methoxymetil)- 24-metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 5.2.210,13.12,5.01 2,16.022,25]nonac osa- 10,12,19,21,25,27- hexaen-18,29- diona

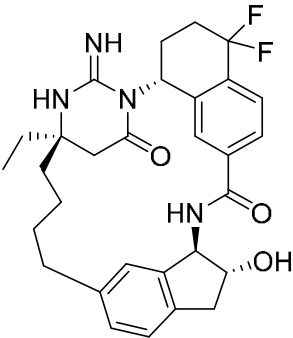
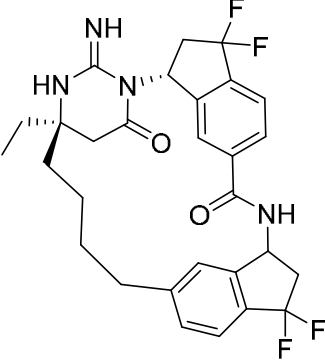
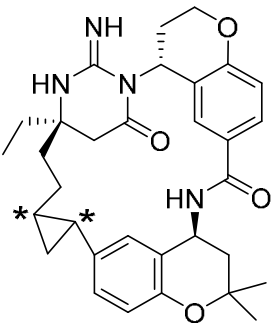
125		533.2	(1R,15R,16R,25R) -15-hidroxi-3- imino-25- (methoximetil)-5- metil-23-oxa- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.210,13.01 2,16.022,26]hentri aconta- 10,12,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona
126		533.3	(1R,5R,17S)-5- etil-3-imino- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18,21,28- pentazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13 .012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

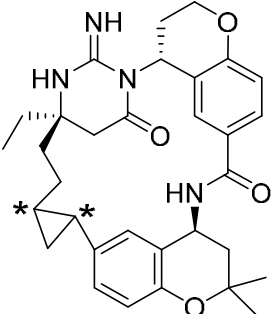
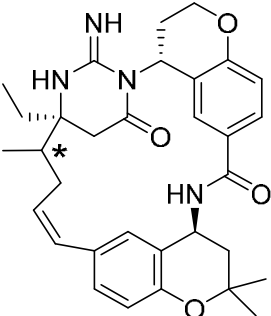
127		533.2	(1S,10R,14R)-14-etil-30-fluoro-12-imino-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona
128		535.2	(1S,10R,14R,17Z,24R)-14-etil-8,8-difluoro-12-imino-24-metil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-diona
129		535.2	(1R,5R,8Z,15R,16R)-5-etil-23,23-difluoro-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

130		535.3	(1R,9Z,16R,17R)-5-etil-24,24-difluoro-16-hidroxi-3-imino-2,4,18-triazahexaciclo[18.5.2.22,5.211,14.013,17.023,26]hentriaconta-9,11,13,20,22,26,28-heptaen-19,31-diona
131		535.3	(1R,9E,16R,17R)-5-etil-24,24-difluoro-16-hidroxi-3-imino-2,4,18-triazahexaciclo[18.5.2.22,5.211,14.013,17.023,26]hentriaconta-9,11,13,20,22,26,28-heptaen-19,31-diona

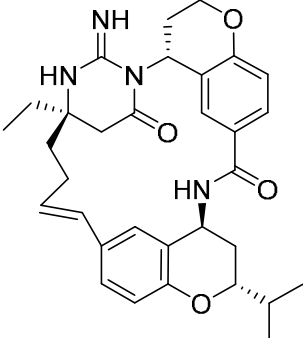
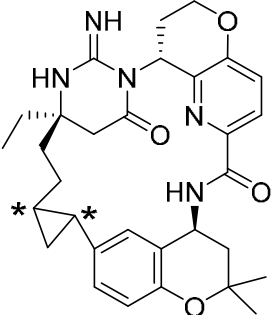
132		535.4	(1S,14R,15R,23R)-5-etil-14-hidroxi-3-imino-23-(metoximetil)-23-metil-8,22-dioxa-2,4,16-triazahexaciclo[16.5.2.22,5.29,12.011,15.021,24]nonacosina-9,11,18,20,24,26-hexaen-17,29-diona
133		537.4	(1S,10R)-14-etil-8,8-difluoro-12-imino-23,23-dimetil-22-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[16.6.2.24,7.211,14.06,10.021,25]triacontana-4,6,18(26),19,21(25),29-hexaen-3,28-diona

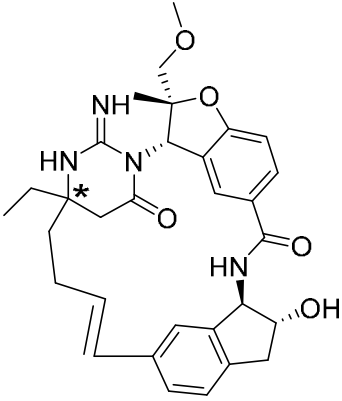
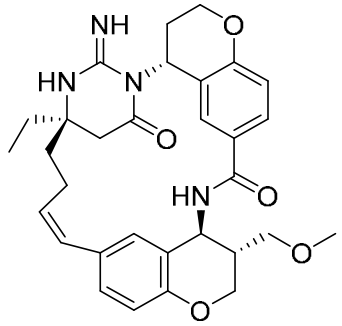
134		537.2	(1S,10R,14R,24R) -14-etil-8,8- difluoro-12-imino- 24-metil-23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 3,29-diona
135		537.2	(1S,10R,14R,24S) -14-etil-8,8- difluoro-12-imino- 24-metil-23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 3,29-diona
136		537.3	(1R,16R,17R)-5- etil-24,24- difluoro-16- hidroxi-3-imino- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 5.2.22,5.211,14.01 3,17.023,26]hentri aconta- 11,13,20,22,26,28- hexaen-19,31- diona

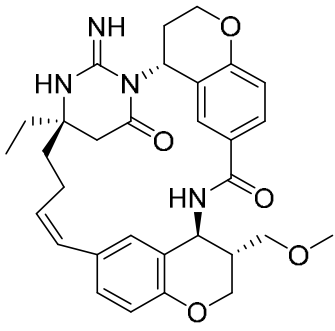
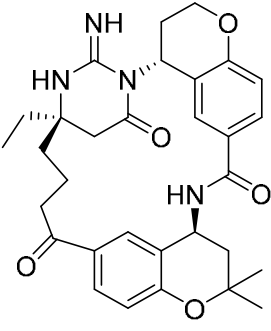
137		537.2	(1R,5R,15R,16R)-5-etil-23,23-difluoro-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
138		543.2	(1R,5R)-5-etil-14,14,23,23-tetrafluoro-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]trianta-10,12,19,21,25,27-hexaen-18,30-diona
139A		543.2	(7R,11R,21S)-7-etil-9-imino-23,23-dimetil-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona

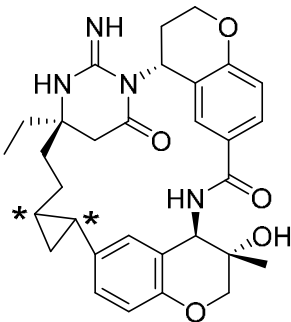
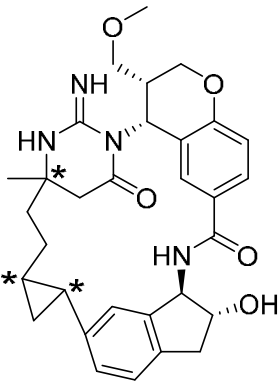
139B		543.3	(7R,11R,21S)-7-ethyl-9-imino-23,23-dimethyl-14,24-dioxo-8,10,20-triazaheptacyclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritiaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-dione
140A		543.2	(1R,5S,8Z,17S)-5-ethyl-3-imino-6,15,15-trimethyl-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione

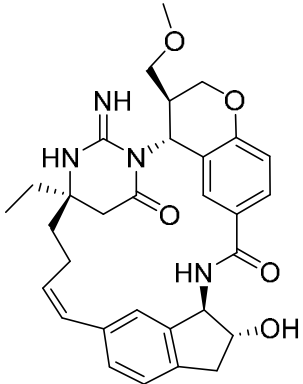
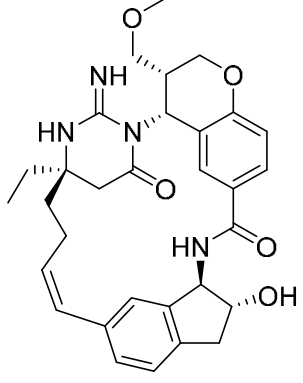
140B		543.2	(1R,5S,8Z,17S)-5-ethyl-3-imino-6,15,15-trimethyl-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione
141		543.2	(1R,5S,8E,17S)-5-ethyl-3-imino-6,15,15-trimethyl-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione
142		543.3	(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-ethyl-3-imino-15-isopropyl-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexacyclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-dione

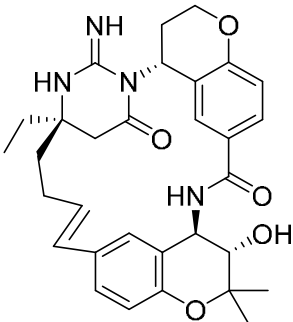
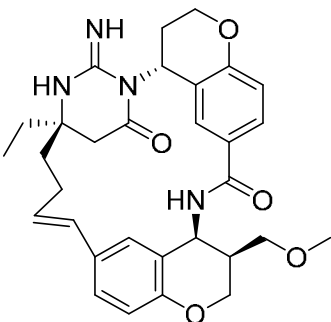
143		543.2	(1R,5R,8E,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-isopropyl-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
144		544.2	(7R,11R,21S)-7-etil-9-imino-23,23-dimetil-14,24-dioxo-8,10,17,20-tetrazaheptaciclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona

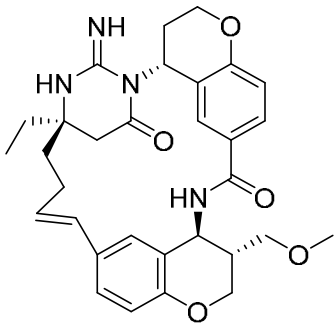
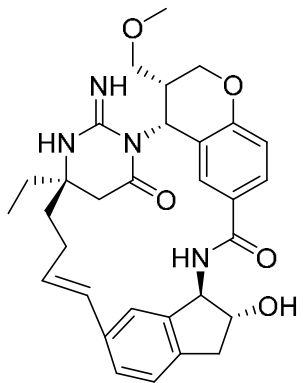
145		545.2	(1S,8E,15R,16R,24R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-24-(metoximetil)-24-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]triaconta-8,10,12,19,21,25,27-heptaen-18,30-diona
146		545.2	(1R,5R,8Z,16R,17S)-5-etil-3-imino-16-(metoximetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

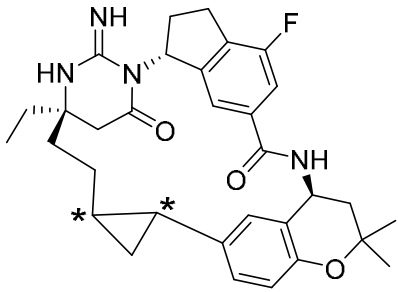
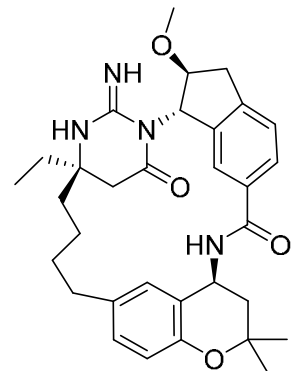
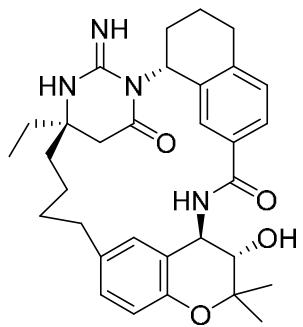
147		545.2	(1R,5R,8Z,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-(methoxymetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
148		545.2	(1R,5R,17S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10(30),11,13(29),20,22,27-hexaen-9,19,32-trione

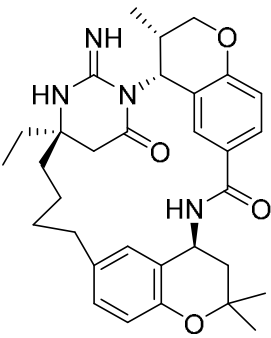
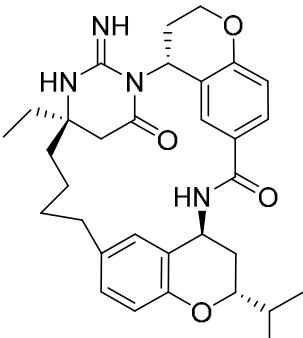
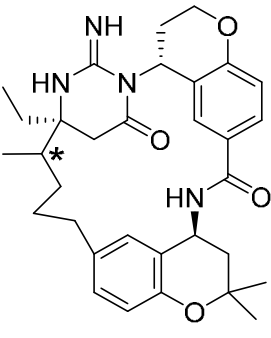
149		545.3	(7R,11R,21R,22S) -7-etil-22-hidroxi- 9-imino-22-metil- 14,24-dioxa- 8,10,20- triazahetaciclo[1 9.6.2.27,10.215,18 .02,4.011,16.025,2 9]tritriaconta- 1(28),15(31),16,18 (30),25(29),26- hexaen-19,32- diona
150		545.3	(1R,16R,17R,26R) -16-hidroxi-3- imino-26- (metoximetil)-5- metil-24-oxa- 2,4,18- triazahetaciclo[1 8.6.2.22,5.211,14. 08,10.013,17.023, 27]dotriaconta- 11,13,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

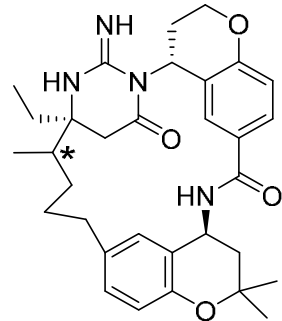
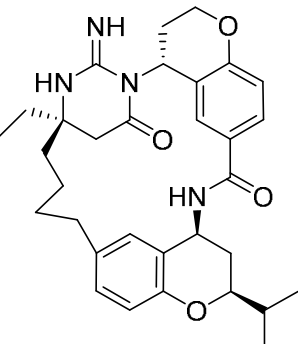
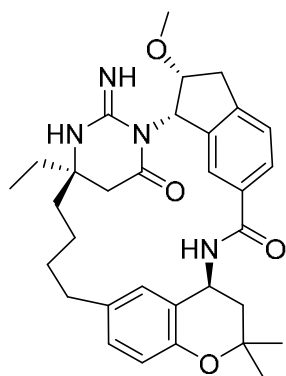
151		545.4	(1R,5R,8Z,15R,16R,25S)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-25-(methoximetil)-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
152		545.3	(1R,5R,8Z,15R,16R,25R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-25-(methoximetil)-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

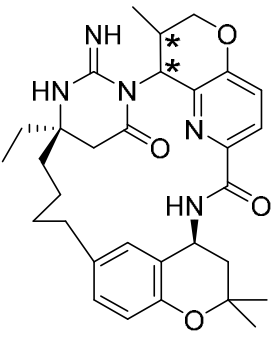
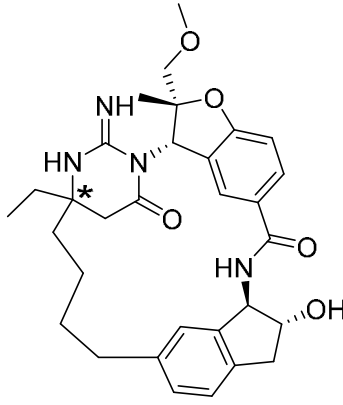
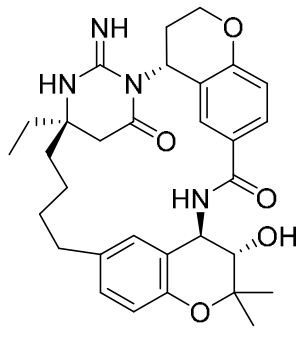
153		545.2	(1R,5R,8E,16S,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
154		545.2	(1R,5R,8E,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-(methoxymetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

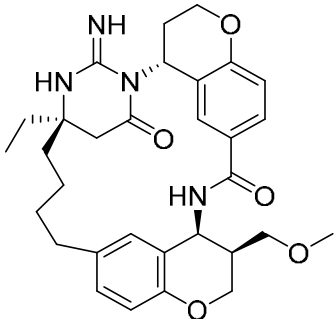
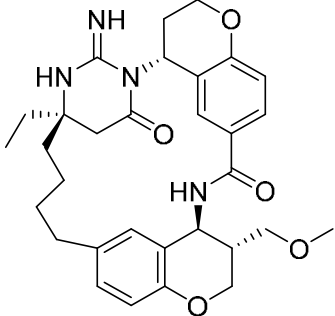
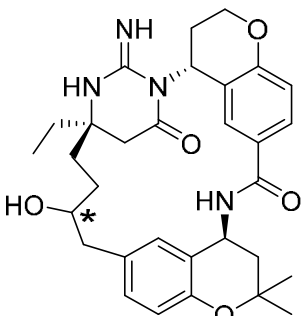
155		545.2	(1R,5R,8E,16R,17S)-5-etil-3-imino-16-(methoxymetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
156		545.2	(1R,5R,8E,15R,16R,25R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-25-(methoxymetil)-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-8,10,12,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona

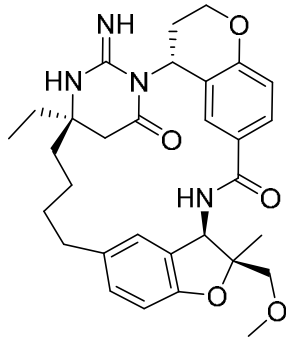
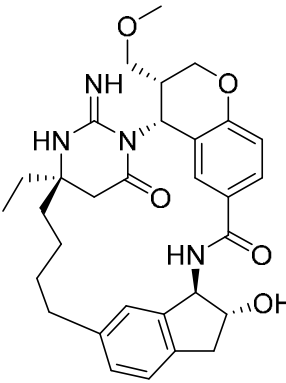
157		545.2	(7R,11R,20S)-7- etil-30-fluoro-9- imino-22,22- dimetil-23-oxa- 8,10,19- triazahetaciclo[1 8.6.2.27,10.214,17 .02,4.011,15.024,2 8]dotriaconta- 1(27),14,16,24(28) ,25,29-hexaen- 18,31-diona
158		545.2	(1S,9S,10S,14R)- 14-etil-12-imino- 9-methoxy-24,24- dimetil-23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4(31),5,7(30),19(2 7),20,22(26)- hexaen-3,29-diona
159		545.3	(1R,5R,16S,17R)- 5-etil-16-hidroxi- 3-imino-15,15- dimetil-14-oxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

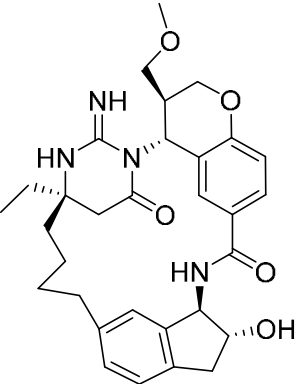
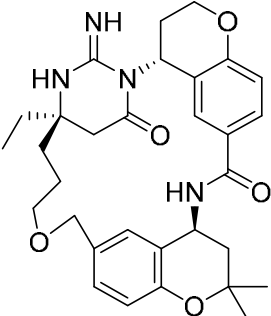
160		545.3	(1R,5R,17S,26S)-5-etil-3-imino-15,15,26-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
161		545.3	(1R,5R,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-isopropil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
162A		545.2	(1R,5S,17S)-5-etil-3-imino-6,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

162B		545.2	(1R,5S,17S)-5- etil-3-imino- 6,15,15-trimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
163		545.3	(1R,5R,15S,17S)- 5-etil-3-imino-15- isopropyl-14,24- dioxo-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
164		545.3	(1S,9R,10S,14R)- 14-etil-12-imino- 9-metoxi-24,24- dimetil-23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4(31),5,7(30),19(2 7),20,22(26)- hexaen-3,29-diona

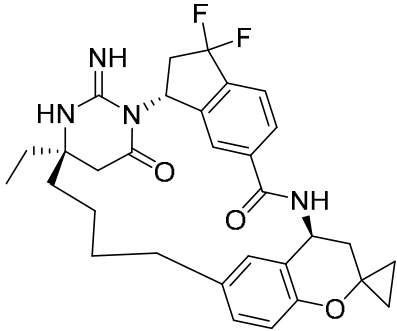
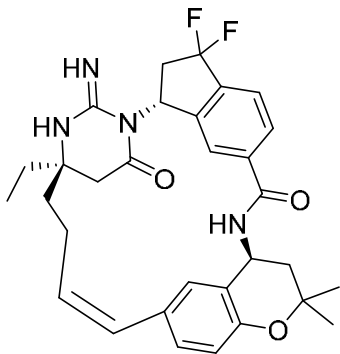
165		546.3	(5R,17S)-5-etil-3-imino-15,15,26-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18,28-tetrazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
166		547.2	(1S,15R,16R,24R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-24-(metoximetil)-24-metil-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22,5.210,13.012,16.022,25]trianta-10,12,19,21,25,27-hexaen-18,30-diona
167		547.2	(1R,5R,16S,17R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

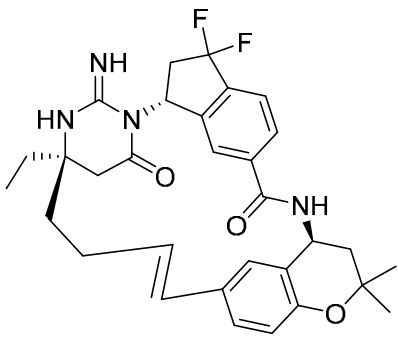
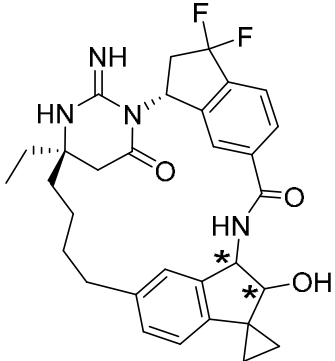
168		547.3	(1R,5R,16S,17S)-5-etil-3-imino-16-(metoximetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
169		547.2	(1R,5R,16R,17S)-5-etil-3-imino-16-(metoximetil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
170		547.3	(1R,5R,17S)-5-etil-8-hidroxi-3-imino-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotriaconta-10(30),11,13(29),20,22,27-hexaen-19,32-diona

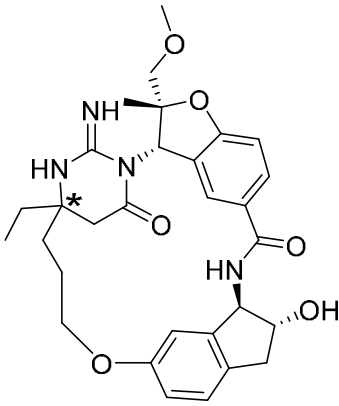
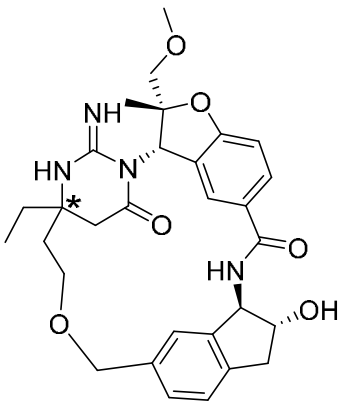
171		547.2	(1R,5R,15S,16R)-5-etil-3-imino-15-(methoxymetil)-15-metil-14,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
172		547.3	(1R,5R,15R,16R,25R)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-25-(methoxymetil)-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

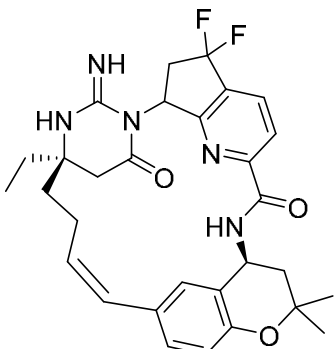
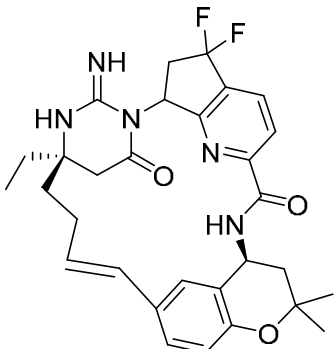
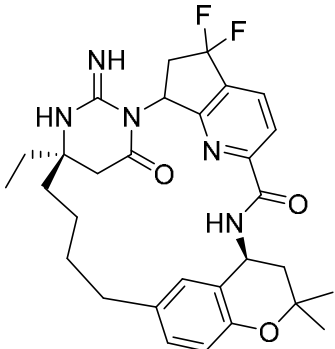
173		547.3	(1R,5R,15R,16R,25S)-5-etil-15-hidroxi-3-imino-25-(methoximetil)-23-oxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.210,13.012,16.022,26]hentriaconta-10,12,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
174		547.2	(1R,5R,18S)-5-etil-3-imino-16,16-dimetil-9,15,25-trioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritriaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona

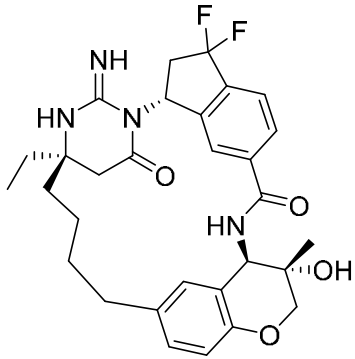
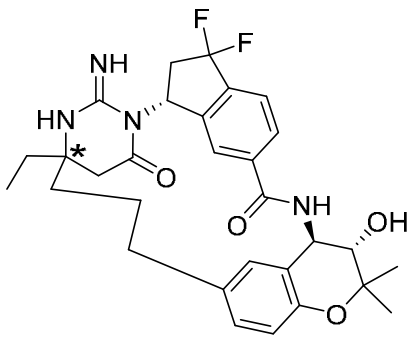
175		547.2	(1R,5R,17S)-5- etil-9-hidroxi-3- imino-15,15- dimetil-14,24- dioxo-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10(30),11,13(29),2 0,22,27-hexaen- 19,32-diona
176		547.2	(1R,18S)-5-etil-3- imino-16,16- dimetil-8,15,25- trioxa-2,4,19- triazahexaciclo[19. 6.2.22,5.211,14.01 3,18.024,28]tritia conta- 11,13,21,23,28,30- hexaen-20,33- diona
177		547.2	(1R,5R)-5-etil-16- hidroxi-3-imino- 15,16-dimetil- 14,24-dioxo- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

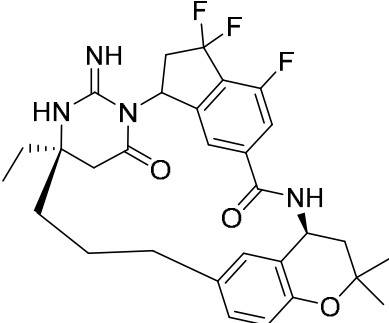
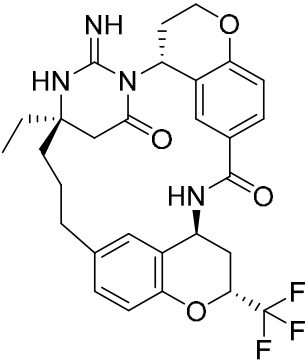
178		549.2	(1S,10R,14R)-14- etil-8,8-difluoro- 12-imino- spiro[23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 24,1'- ciclopropane]- 3,29-diona
179		549.4	(1S,10R,14R,17Z) -14-etil-8,8- difluoro-12-imino- 24,24-dimetil-23- oxa-2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,17,19(27),20,2 2(26),30-heptaen- 3,29-diona

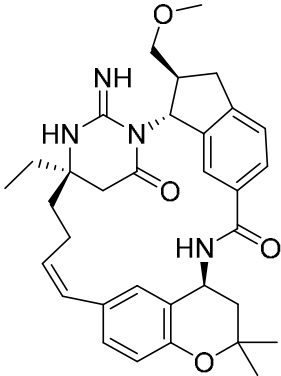
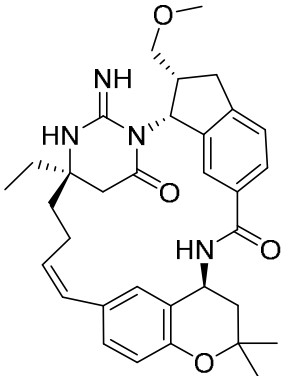
180		549.3	(1S,10R,14R,17E) -14-etil-8,8- difluoro-12-imino- 24,24-dimetil-23- oxa-2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,17,19(27),20,2 2(26),30-heptaen- 3,29-diona
181		549.2	(1R,5R)-5-etil- 23,23-difluoro-15- hidroxi-3-imino- spiro[2,4,17- triazahexaciclo[17. 5.2.22,5.210,13.01 2,16.022,25]triac onta- 10,12,19(26),20,2 2(25),27-hexaen- 14,1'- ciclopropane]- 18,30-diona

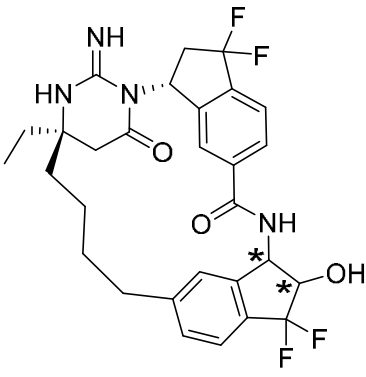
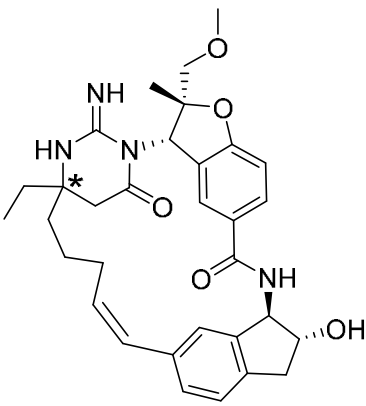
182		549.2	(1S,15R,16R,24R) -5-etil-15-hidroxi- 3-imino-24- (metoximetil)- 24-metil-9,23- dioxo-2,4,17- triazahexaciclo[17. 5.2.22,5.210,13.01 2,16.022,25]triac onta- 10,12,19,21,25,27- hexaen-18,30- diona
183		549.3	(1S,15R,16R,24R) -5-etil-15-hidroxi- 3-imino-24- (metoximetil)- 24-metil-8,23- dioxo-2,4,17- triazahexaciclo[17. 5.2.22,5.210,13.01 2,16.022,25]triac onta- 10,12,19,21,25,27- hexaen-18,30- diona

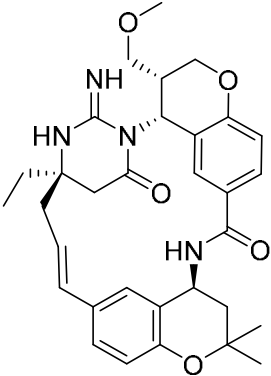
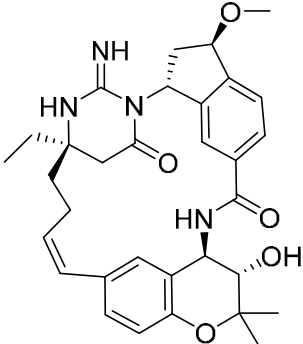
184		550.2	(1S,14R,17Z)-14-ethyl-8,8-difluoro-12-imino-24,24-dimethyl-23-oxa-2,5,11,13-tetrazahexacyclo[17.6.2.2.4.7.2.11.14.06.10.022.26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-dione
185		550.2	(1S,14R,17E)-14-ethyl-8,8-difluoro-12-imino-24,24-dimethyl-23-oxa-2,5,11,13-tetrazahexacyclo[17.6.2.2.4.7.2.11.14.06.10.022.26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-dione
186		552.2	(1S,14R)-14-ethyl-8,8-difluoro-12-imino-24,24-dimethyl-23-oxa-2,5,11,13-tetrazahexacyclo[17.6.2.2.4.7.2.11.14.06.10.022.26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-dione

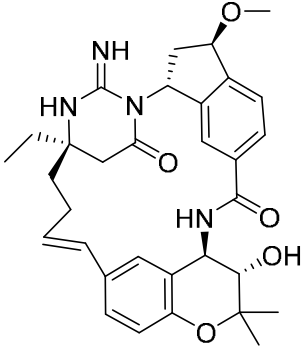
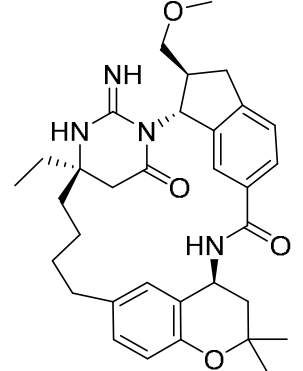
187		553.3	(1R,10R,14R,25S) -14-etil-8,8- difluoro-25- hidroxi-12-imino- 25-metil-23-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 3,29-diona
188		553.2	(1R,10R,24S)-14- etil-8,8-difluoro- 24-hidroxi-12- imino-23,23- dimetil-22-oxa- 2,11,13- triazahexaciclo[16. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.021,25]triacont a- 4,6,18(26),19,21(2 5),29-hexaen- 3,28-diona

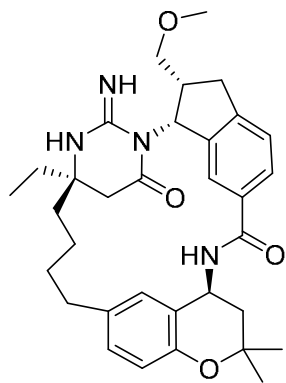
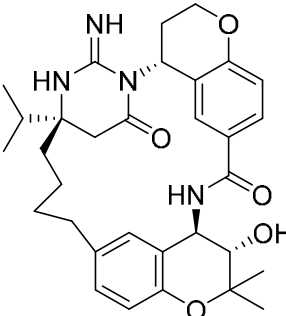
189		555.2	(1S,14R)-14-etil-8,8,29-trifluoro-12-imino-23,23-dimetil-22-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[16.6.2.2.4.7.2.11.14.06,10.021,25]triacont-4,6,18(26),19,21(25),29-hexaen-3,28-diona
190		557.3	(1R,5R,14R,16S)-5-etil-3-imino-14-(trifluorometil)-13,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.2.2.5.2.9.12.011,16.022,26]hentriaconta-9,11,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

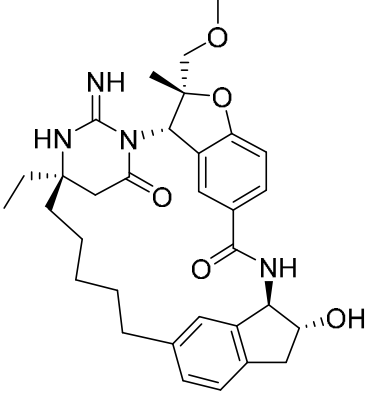
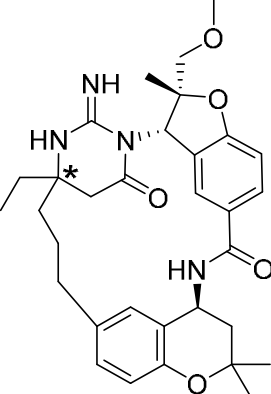
191		557.3	(1S,9S,10R,14R,17Z)-14-etil-12-imino-9-(methoxymetil)-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-heptaen-3,29-diona
192		557.3	(1S,9R,10R,14R,17Z)-14-etil-12-imino-9-(methoxymetil)-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-heptaen-3,29-diona

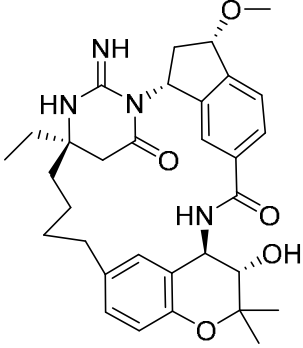
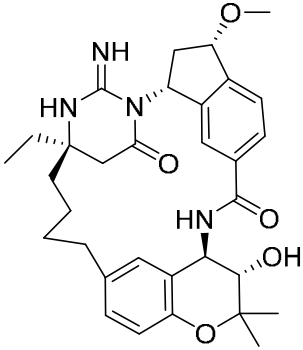
193		559.2	(1R,5R)-5-etil-14,14,23,23-tetrafluoro-15-hidroxi-3-imino-2,4,17-triazahexaciclo[17.5.2.22.5.2.10.13.01]tridecanta-10,12,19,21,25,27-hexaen-18,30-diona
194		559.2	(1S,9Z,16R,17R,25R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-25-(metoximetil)-25-metil-24-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.5.2.22.5.2.11.14.01]hentriacontaa-9,11,13,20,22,26,28-heptaen-19,31-diona

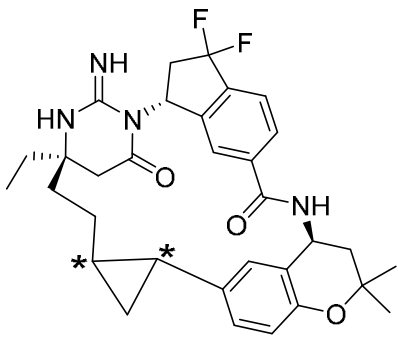
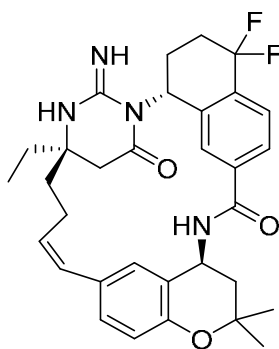
195		559.3	(1R,5R,7E,16S,25R)-5-etil-3-imino-25-(methoxymetil)-14,14-dimetil-13,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.29,12.011,16.022,26]hentriaconta-7,9,11,19,21,26,28-heptaen-18,31-diona
196		559.4	(1R,8R,10R,14R,17Z,25S)-14-etil-25-hidroxi-12-imino-8-metoxi-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-heptaen-3,29-diona

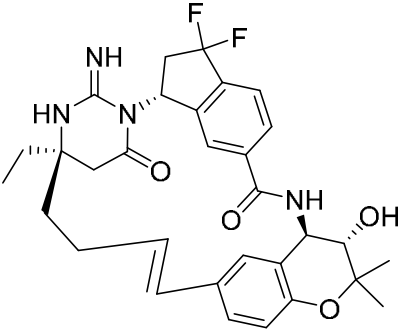
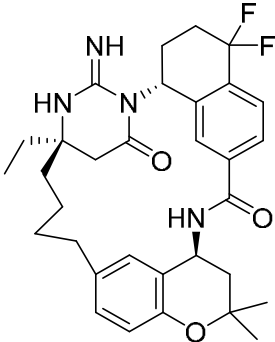
197		559.4	(1R,8R,10R,14R,17E,25S)-14-etil-25-hidroxi-12-imino-8-metoxi-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-heptaen-3,29-diona
198		559.3	(1S,9S,10R,14R)-14-etil-12-imino-9-(metoximetil)-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-hexaen-3,29-diona

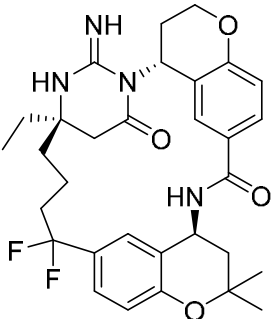
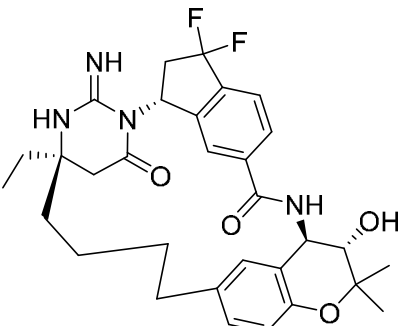
199		559.3	(1S,9R,10R,14R)-14-etil-12-imino-9-(metoximetil)-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-hexaen-3,29-diona
200		561.3	(1R,5R,16S,17R)-16-hidroxi-3-imino-5-isopropil-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

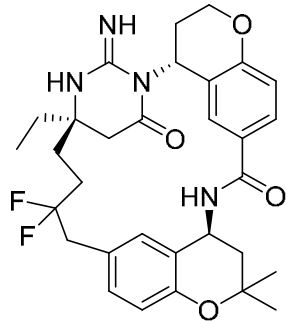
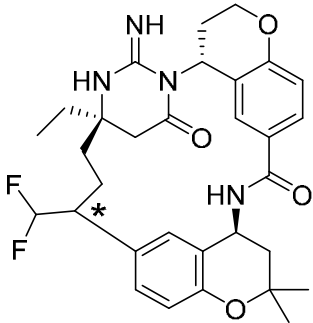
201		561.2	(1S,5R,16R,17R,25R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-25-(metoximetil)-25-metil-24-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.5.2.22,5.211,14.013,17.023,26]hentriaconta-11,13,20,22,26,28-hexaen-19,31-diona
202		561.4	(1S,9R,10S)-14-etil-12-imino-9-(metoximetil)-9,23,23-trimetil-8,22-dioxa-2,11,13-triazahexaciclo[16.6.2.24,7.211,14.06,10.021,25]triacont-a-4(30),5,7(29),18(26),19,21(25)-hexaen-3,28-diona

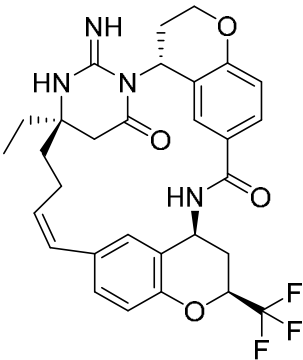
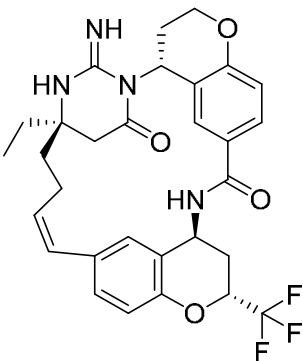
203		561.3	(1R,8S,10R,14R,25S)-14-etil-25-hidroxi-12-imino-8-metoxi-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-hexaen-3,29-diona
204		561.3	(1R,5R,16S,25R)-5-etil-3-imino-25-(metoximetil)-14,14-dimetil-13,23-dioxa-2,4,17-triazahexaciclo[17.6.2.22,5.29,12.011,16.022,26]hentriaconta-9,11,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona

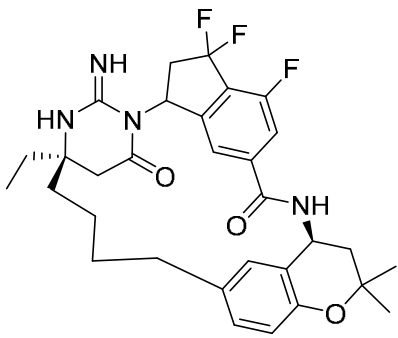
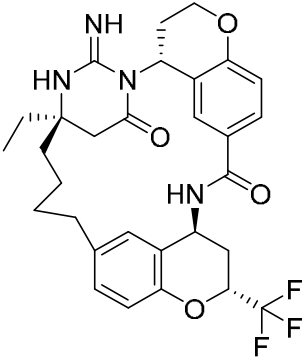
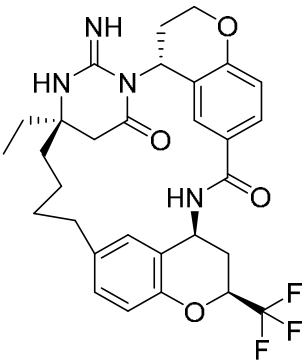
205		563.3	(7R,11R,20S)-7- etil-13,13- difluoro-9-imino- 22,22-dimetil-23- oxa-8,10,19- triazahetaciclo[1 8.6.2.27,10.214,17 .02,4.011,15.024,2 8]dotriaconta- 1(27),14,16,24(28) ,25,29-hexaen- 18,31-diona
206		563.3	(1R,5R,8Z,17S)-5- etil-24,24- difluoro-3-imino- 15,15-dimetil-14- oxa-2,4,18- triazahexacyclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 8,10,12,20,22,27,2 9-heptaen-19,32- diona

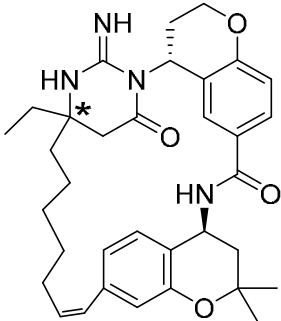
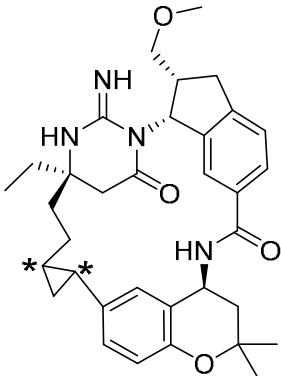
207		565.3	(1R,10R,14R,17E, 25S)-14-etil-8,8-difluoro-25-hidroxi-12-imino-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-diona
208		565.3	(1R,5R,17S)-5-etil-24,24-difluoro-3-imino-15,15-dimetil-14-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

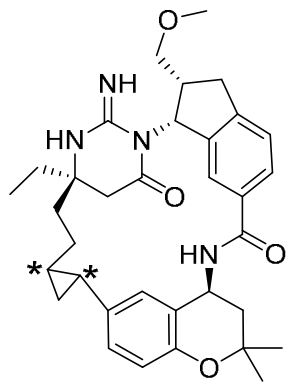
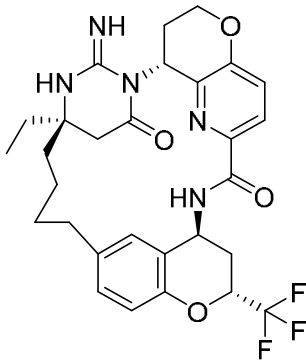
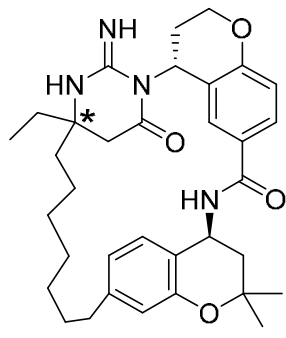
209		567.2	(1R,5R,17S)-5- etil-9,9-difluoro-3- imino-15,15- dimetil-14,24- dioxo-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10(30),11,13(29),2 0,22,27-hexaen- 19,32-diona
210		567.3	(1R,10R,14R,25S) -14-etil-8,8- difluoro-25- hidroxi-12-imino- 24,24-dimetil-23- oxa-2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 3,29-diona

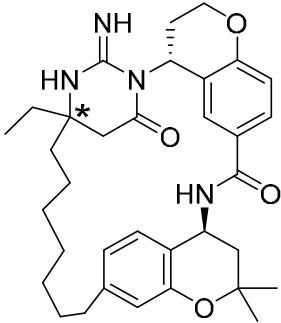
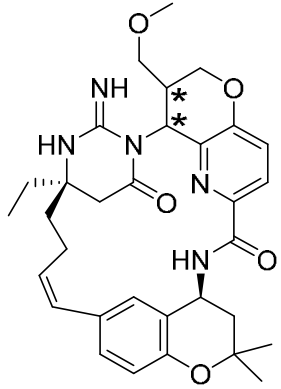
211		567.3	(1R,5R,17S)-5- etil-8,8-difluoro-3- imino-15,15- dimetil-14,24- dioxo-2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10(30),11,13(29),2 0,22,27-hexaen- 19,32-diona
212		567.5	(1R,5R,16S)-8- (difluorometil)-5- etil-3-imino- 14,14-dimetil- 13,23-dioxo- 2,4,17- triazahexaciclo[17. 6.2.22,5.29,12.011 ,16.022,26]hentria conta- 9,11,19,21,26,28- hexaen-18,31- diona

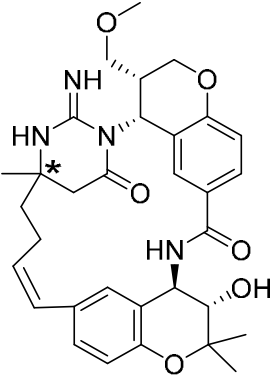
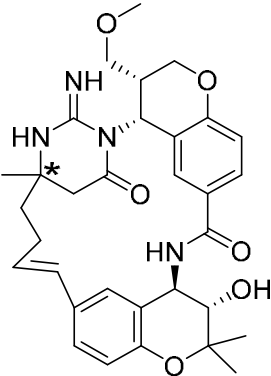
213		569.3	(1R,5R,8Z,15S,17S)-5-etil-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
214		569.2	(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

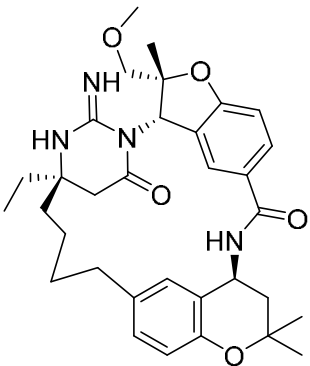
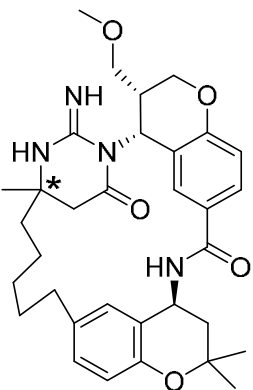
215		569.2	(1S,14R)-14-etil-8,8,30-trifluoro-12-imino-24,24-dimetil-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona
216		571.2	(1R,5R,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
217		571.2	(1R,5R,15S,17S)-5-etil-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

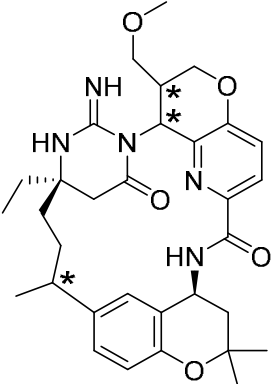
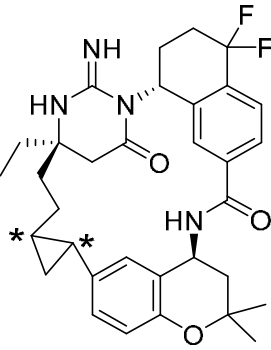
218		571.3	(1R,11Z,21S)-5-ethyl-3-imino-19,19-dimethyl-18,28-dioxo-2,4,22-triazahexaciclo[22.6.2.22,5.113,17.016,21.027,31]pentatriaconta-11,13(33),14,16,24,26,31-heptaen-23,35-diona
219A		571.3	(7R,11R,12R,20S)-7-ethyl-9-imino-12-(methoxymethyl)-22,22-dimethyl-23-oxa-8,10,19-triazaheptaciclo[18.6.2.27,10.214,17.02,4.011,15.024,28]dotriaconta-1(27),14(30),15,17(29),24(28),25-hexaen-18,31-diona

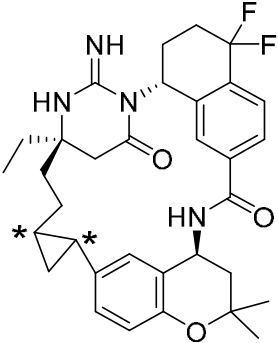
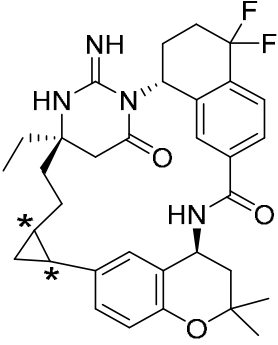
219B		571.3	(7R,11R,12R,20S)-7-etil-9-imino-12-(methoxymetil)-22,22-dimetil-23-oxa-8,10,19-triazaheptacyclo[18.6.2.27.10.214.17.02,4.011,15.024,28]dotriaconta-1(27),14(30),15,17(29),24(28),25-hexaen-18,31-diona
220		572.3	(1R,5R,15R,17S)-5-etil-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18,28-tetrazahexacyclo[18.6.2.22.5.210.13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
221A		573.3	(1R,21S)-5-etil-3-imino-19,19-dimetil-18,28-dioxa-2,4,22-triazaheptacyclo[22.6.2.22.5.113,17.016,21.027,31]pentatriaconta-13(33),14,16,24,26,31-hexaen-23,35-diona

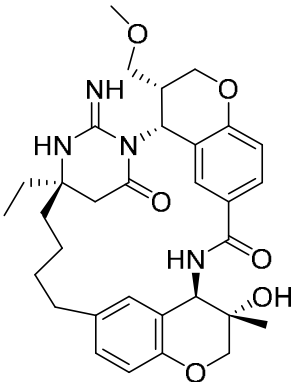
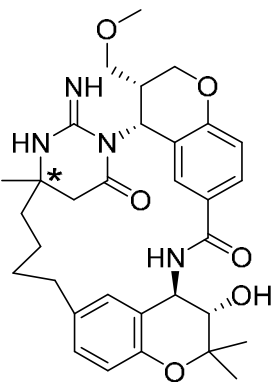
221B		573.3	(1R,21S)-5-etil-3-imino-19,19-dimetil-18,28-dioxa-2,4,22-triazaheksaciklo[22.6.2.22,5.113,17.016,21.027,31]pentatariaconta-13(33),14,16,24,26,31-heksaen-23,35-diona
222		574.2	(5R,8Z,17S)-5-etil-3-imino-26-(metoksometil)-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18,28-tetrazahexaciklo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotariaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

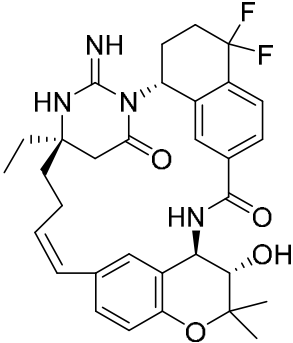
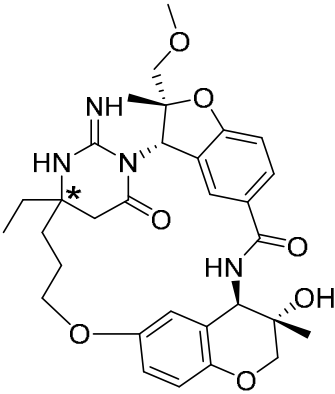
223		575.4	(1R,8Z,16S,17R,26R)-16-hidroxi-3-imino-26-(metoximetil)-5,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
224		575.3	(1R,8E,16S,17R,26R)-16-hidroxi-3-imino-26-(metoximetil)-5,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

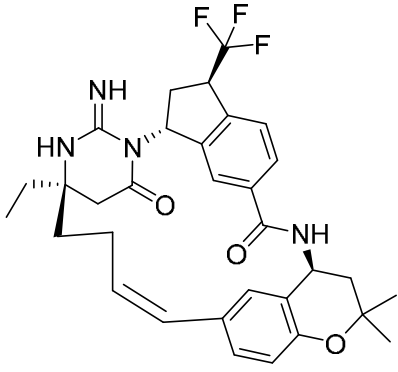
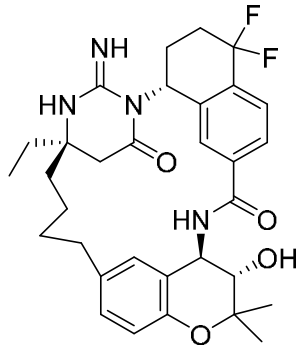
225		575.4	(1S,9R,10S,14R)-14-etil-12-imino-9-(methoxymetil)-9,24,24-trimetil-8,23-dioxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-hexaen-3,29-diona
226		575.3	(1R,18S,27R)-3-imino-27-(methoxymetil)-5,16,16-trimetil-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritriaconta-11,13,21,23,28,30-hexaen-20,33-diona

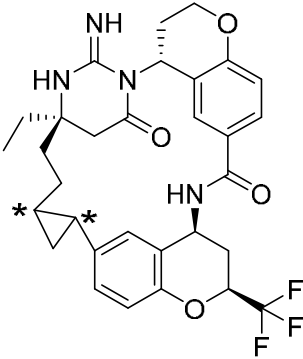
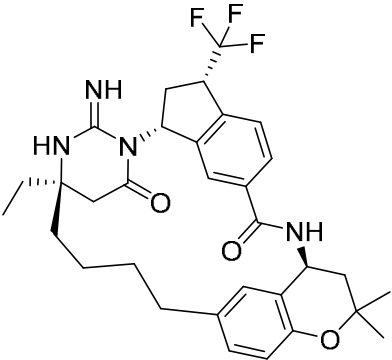
229		576.3	(5R,16S)-5-etil-3-imino-25-(methoximetil)-8,14,14-trimetil-13,23-dioxa-2,4,17,27-tetrazahexaciclo[17.6.2.2.2.5.2.9.12.0.11,16.022,26]hentríaconta-9,11,19,21,26,28-hexaen-18,31-diona
230A		577.3	(7R,11R,21S)-7-etil-14,14-difluoro-9-imino-23,23-dimetil-24-oxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.2.7.10.2.15.18.0.2,4.0.11,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona

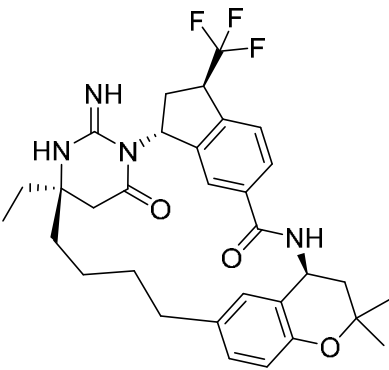
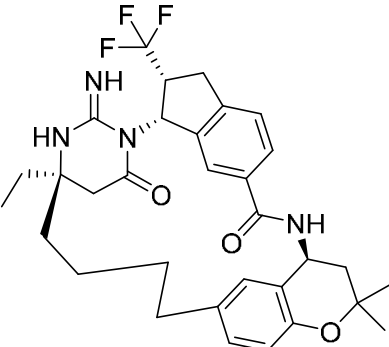
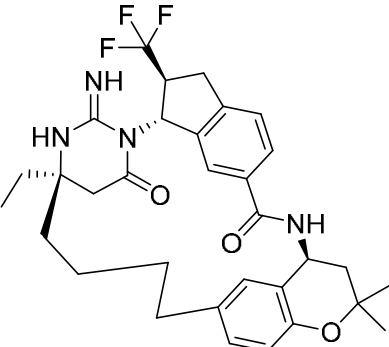
230B		577.3	(7R,11R,21S)-7-ethyl-14,14-difluoro-9-imino-23,23-dimethyl-24-oxa-8,10,20-triazaheptacyclo[19.6.2.27.10.215.18]nona-1,15,16,18,25,26-hexaen-19,32-dione
231		577.3	(7R,11R,21S)-7-ethyl-14,14-difluoro-9-imino-23,23-dimethyl-24-oxa-8,10,20-triazaheptacyclo[19.6.2.27.10.215.18]nona-1,15,16,18,25,26-hexaen-19,32-dione

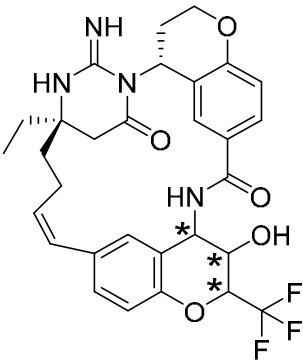
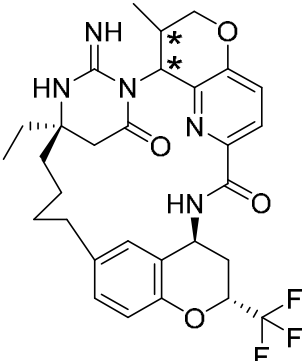
232		577.3	(1R,5R,16S,17R,26R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-26-(methoxymetil)-16-metil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
233		577.3	(1R,16S,17R,26R)-16-hidroxi-3-imino-26-(methoxymetil)-5,15,15-trimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

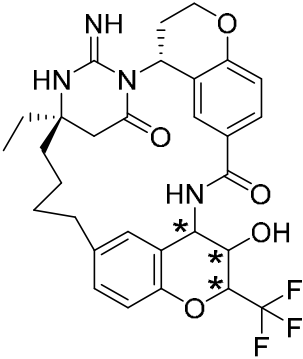
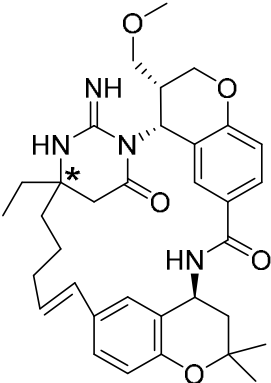
234		579.2	(1R,5R,8Z,16S,17R)-5-etil-24,24-difluoro-16-hidroxi-3-imino-15,15-dimetil-14-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
235		579.2	(1R,9R,10S,25S)-14-etil-25-hidroxi-12-imino-9-(metoximetil)-9,25-dimetil-8,18,23-trioxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-hexaen-3,29-diona

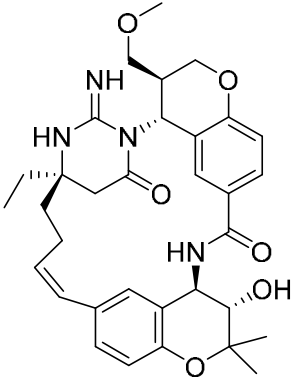
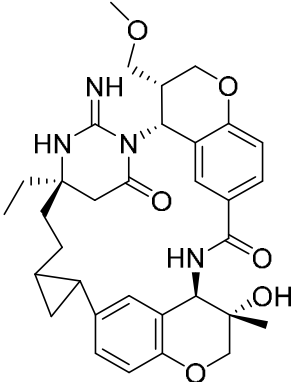
236		581.2	(1S,8R,10R,14R,17Z)-14-etil-12-imino-24,24-dimetil-8-(trifluorometil)-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-diona
237		581.3	(1R,5R,16S,17R)-5-etil-24,24-difluoro-16-hidroxi-3-imino-15,15-dimetil-14-oxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

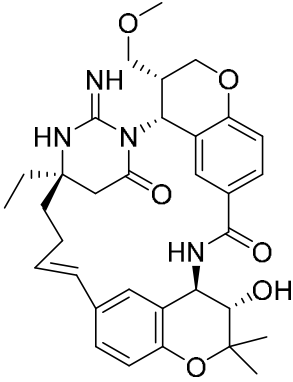
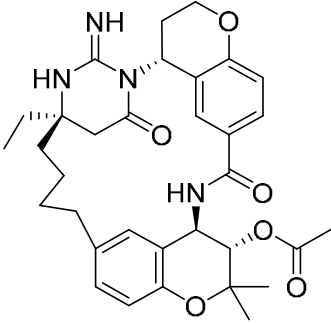
238		583.3	(7R,11R,21S,23S)-7-ethyl-9-imino-23-(trifluorometil)-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
239		583.3	(1S,8S,10R,14R)-14-etil-12-imino-24,24-dimetil-8-(trifluorometil)-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona

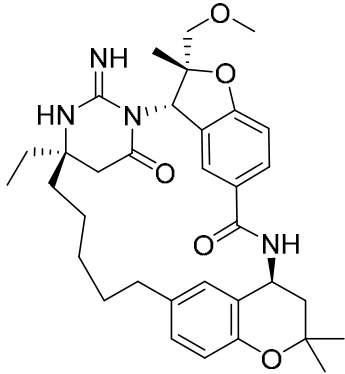
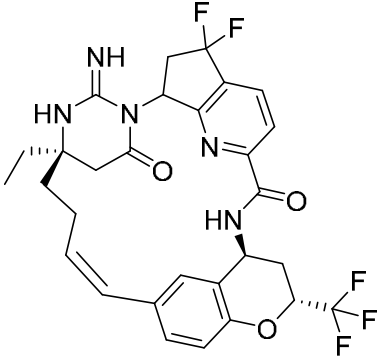
240		583.2	(1S,8R,10R,14R)-14-etil-12-imino-24,24-dimetil-8-(trifluorometil)-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona
241		583.2	(1S,9R,10R,14R)-14-etil-12-imino-24,24-dimetil-9-(trifluorometil)-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona
242		583.3	(1S,9S,10R,14R)-14-etil-12-imino-24,24-dimetil-9-(trifluorometil)-23-oxa-2,11,13-triazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentriaconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona

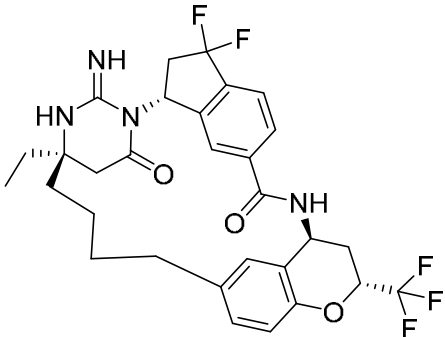
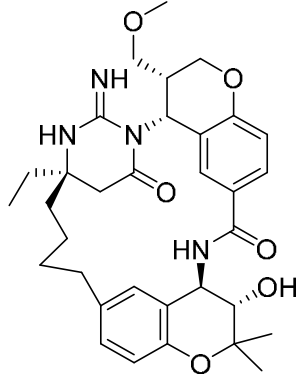
243		585.3	(1R,5R,8Z)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
244		586.3	(5R,15R,17S)-5-etil-3-imino-26-metil-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18,28-tetrazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

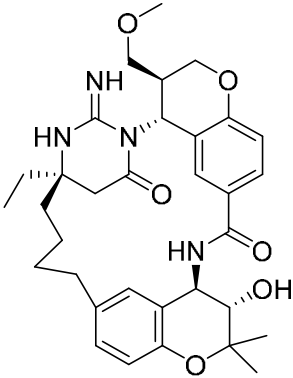
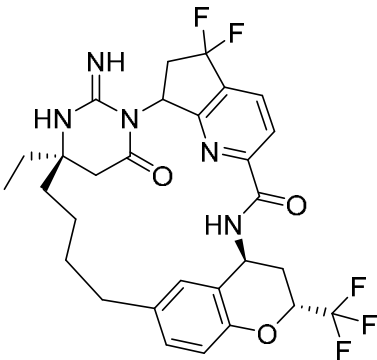
245		587.2	(1R,5R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-15-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
246		587.3	(1R,9E,18S,27R)-5-etil-3-imino-27-(methoxymetil)-16,16-dimetil-15,25-dioxa-2,4,19-triazahexaciclo[19.6.2.22,5.211,14.013,18.024,28]tritriaconta-9,11,13,21,23,28,30-heptaen-20,33-diona

247		589.6	(1R,5R,8Z,16S,17R,26S)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-26-(methoximetil)-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
248		589.3	(7R,11R,12R,21R,22S)-7-etil-22-hidroxi-9-imino-12-(methoximetil)-22-metil-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptacyclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritriaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona

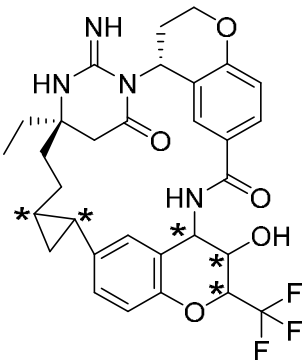
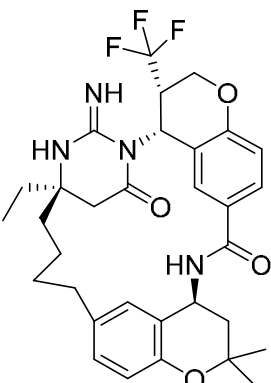
249		589.3	(1R,5R,8E,16S,17R,26R)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-26-(methoximetil)-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
250		589.2	[(1R,5R,16S,17R)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-19,32-dioxo-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-16-il]acetato

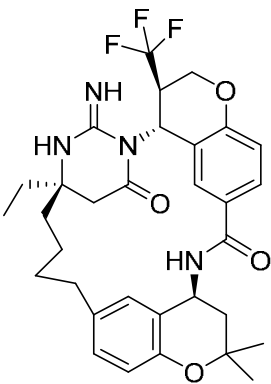
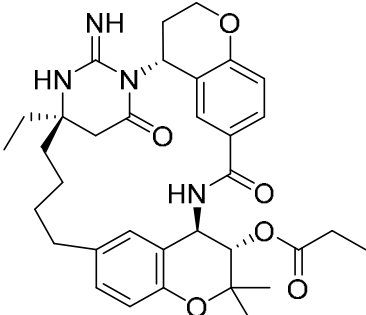
251		589.4	(1S,9R,10S,14R)-14-etil-12-imino-9-(methoximetil)-9,25,25-trimetil-8,24-dioxa-2,11,13-triazahexaciclo[18.6.2.24,7.211,14.06,10.023,27]dotriaconta-4(32),5,7(31),20(28),21,23(27)-hexaen-3,30-diona
252		590.2	(1S,14R,17Z,24R)-14-etil-8,8-difluoro-12-imino-24-(trifluorometil)-23-oxa-2,5,11,13-tetrazahexaciclo[17.6.2.24,7.211,14.06,10.022,26]hentríaconta-4,6,17,19(27),20,22(26),30-heptaen-3,29-diona

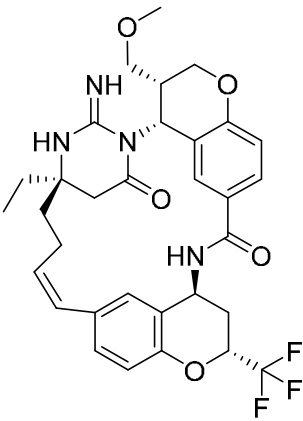
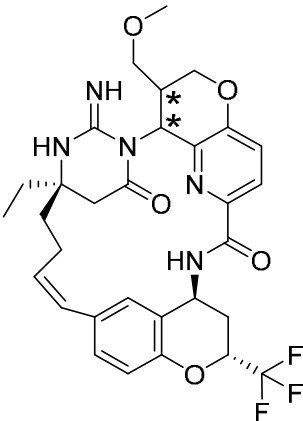
253		591.3	(1S,10R,14R,24R) -14-etil-8,8- difluoro-12-imino- 24- (trifluorometil)- 23-oxa-2,11,13- triazahexaciclo[17. 6.2.24,7.211,14.06 ,10.022,26]hentria conta- 4,6,19(27),20,22(2 6),30-hexaen- 3,29-diona
254		591.3	(1R,5R,16S,17R,2 6R)-5-etil-16- hidroxi-3-imino- 26- (metoximetil)- 15,15-dimetil- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona

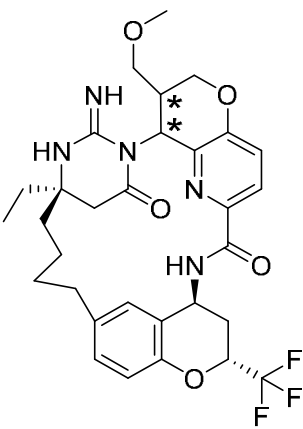
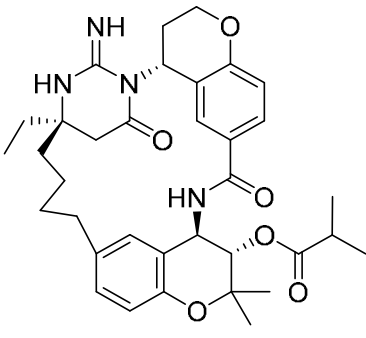
255		591.3	(1R,5R,16S,17R,26S)-5-etil-16-hidroxi-3-imino-26-(methoximetil)-15,15-dimetil-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22.5.210.13.01]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona
256		592.2	(1S,14R,24R)-14-etil-8,8-difluoro-12-imino-24-(trifluorometil)-23-oxa-2,5,11,13-tetrazahexaciclo[17.6.2.24.7.211.14.06]hentraconta-4,6,19(27),20,22(26),30-hexaen-3,29-diona

257		595.3	(7R,11R,13R,20S) -7-etil-9-imino- 22,22-dimetil-13- (trifluorometil)- 23-oxa-8,10,19- triazaseptaciclo[1 8.6.2.27,10.214,17 .02,4.011,15.024,2 8]dotriaconta- 1(27),14,16,24(28) ,25,29-hexaen- 18,31-diona
258		595.2	(1S,15R,16R,24R) -15-hidroxi-3- imino-24- (methoxymetil)- 24-metil-5-phenyl- 23-oxa-2,4,17- triazahexaciclo[17. 5.2.22,5.210,13.01 2,16.022,25]triaco nta- 10,12,19,21,25,27- hexaen-18,30- diona

260		599.3	(7R,11R)-7-etil-22-hidroxi-9-imino-23-(trifluorometil)-14,24-dioxa-8,10,20-triazaheptaciclo[19.6.2.27,10.215,18.02,4.011,16.025,29]tritiaconta-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-hexaen-19,32-diona
261		599.3	(1R,5R,17S,26S)-5-etil-3-imino-15,15-dimetil-26-(trifluorometil)-14,24-dioxa-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-10,12,20,22,27,29-hexaen-19,32-diona

262		599.3	(1R,5R,17S,26R)- 5-etil-3-imino- 15,15-dimetil-26- (trifluorometil)- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
263		603.3	[(1R,5R,16S,17R)- 5-etil-3-imino- 15,15-dimetil- 19,32-dioxo- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-16- il]propanoato

264		613.2	(1R,5R,8Z,15R,17S,26R)-5-etil-3-imino-26-(methoxymetil)-15-(trifluorometil)-14,24-dioxo-2,4,18-triazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona
265		614.2	(5R,8Z,15R,17S)-5-etil-3-imino-26-(methoxymetil)-15-(trifluorometil)-14,24-dioxo-2,4,18,28-tetrazahexaciclo[18.6.2.22,5.210,13.012,17.023,27]dotriaconta-8,10,12,20,22,27,29-heptaen-19,32-diona

268		616.2	(5R,15R,17S)-5- etil-3-imino-26- (methoxymetil)- 15- (trifluorometil)- 14,24-dioxa- 2,4,18,28- tetrazahehexaciclo[1 8.6.2.22,5.210,13. 012,17.023,27]dot riaconta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-19,32- diona
269		617.4	[(1R,5R,16S,17R)- 5-etil-3-imino- 15,15-dimetil- 19,32-dioxo- 14,24-dioxa- 2,4,18- triazahexaciclo[18. 6.2.22,5.210,13.01 2,17.023,27]dotria conta- 10,12,20,22,27,29- hexaen-16-il]2- metilpropanoato

Evaluación de la potencia antiparasitaria en un ensayo de crecimiento de LDH del parásito
(Ensayo parasitario)

5 El lote de parásitos se mantuvo al 4% de hematocrito en medio RPMI-Hepes 30 tamponado con bicarbonato sódico y complementado con 5 % de suero humano inactivado por calor y 0,5 % de albumax.

Aproximadamente 42 horas antes de iniciar el ensayo de potencia, los parásitos se sincronizaron con sorbitol al 5 % para seleccionar los parásitos en la fase de anillo. En el día de inicio del ensayo, un frotis de sangre del cultivo parasitario se tiñó con Giemsa y se contó. La parasitemia

fue 35 ajustada al 0,7 % de anillos y el hematocrito se diluyo al 2 % en medio RPMI-Hepes tamponado con bicarbonato sódico y complementado con 5 % de suero humano inactivado por calor y 0,5 % de albumax. A continuación se añaden 30 ul de parásitos diluidos en 10 ul de media + compuesto en placas de ensayo Greiner TC previamente preparadas. Las placas de ensayo de parásitos se colocaron en cajas humidificadas con gas en una sola capa y se dejaron incubar a 37 °C durante 72 horas. Después de 72 horas de crecimiento, las placas de ensayo se cerraron herméticamente con parafilm y se congelaron planas, en una única fila a -80 °C durante una noche. Al día siguiente, las placas de ensayo se dejan descongelar a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que se lleva a cabo un ensayo de LDH para medir el crecimiento de los parásitos.

Los resultados CE50 del ensayo se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	CE₅₀ (nM)
1	2,7
2	11,0
3A	0,2
3B	269,8
4	2,0
5	0,2
5a	0,9
6	2,8
7	0,9
8	1,1
9	76,5
10	2,5
11	4,6
12	1,0
13	22,0
14	34,0
15A	9,2
15B	81,0
16A	61,5
16B	3,4
17	18,9
18	6,0
19	4,8

20	3,6
21	5,1
22	57,4
23	7,5
24A	5,4
24B	2,0
25A	23,0
25B	0,7
26A	189,7
26B	7,4
28	19,4
29	6,3
30	11,3
31	7,8
32	0,7
33	1,0
34	1,6
35	2,5
36	7,0
37	6,2
38	0,7
39	1,7
40	7,0
41	8,8
42	0,7
43	0,7
44	0,8
45	1,5
46	2,6
47	4,2
48	6,0
49	7,3
50	7,7
51	9,1
52	19,5
53	0,7
54	0,7
55	3,1
56	0,2

57	0,3
58	0,4
59	0,6
60	0,9
61	1,0
62	1,0
63	1,8
64	1,9
65	2,0
66	2,2
67	2,6
68	4,8
69	12,0
70	18,0
71	0,7
72	0,7
73	2,1
74	5,2
75A	0,8
75B	1,3
76	0,3
77	7,0
78	0,5
79	0,6
80	0,6
81	0,6
82	0,6
83	0,7
84	1,4
85	2,1
86	2,4
87	3,4
88	3,6
89	5,1
90	6,8
91	0,5
92	6,5
93	3,0
94	8,8

95	1,0
96	1,2
97	1,5
98	2,6
99	3,3
100	7,7
101	8,3
102	0,8
103	6,7
104	0,3
105	0,7
106	0,7
107	0,7
108	0,8
109	1,0
110	1,8
111	0,6
112	0,3
113	0,7
114	1,5
115	3,4
116	0,3
117	0,4
118	0,6
119	1,4
120	1,5
121A	1,6
121B	0,5
121C	0,6
121D	5,7
122	1,9
123	2,3
124	3,8
125	6,0
126	0,8
127	0,6
128	0,3
129	1,1
130	1,9

131	2,1
132	10,6
133	0,3
134	0,3
135	0,5
136	0,9
137	2,0
138	1,6
139A	0,3
139B	0,8
140A	1,0
140B	1,4
141	7,3
142	1,4
143	7,3
144	0,3
145	0,2
146	0,6
147	0,7
148	0,7
149	0,8
150	0,9
151	1,0
152	1,2
153	5,9
154	6,2
155	6,2
156	9,6
157	1,0
158	0,3
159	0,6
160	0,6
161	0,7
162A	1,4
162B	1,1
163	1,1
164	2,1
165	2,4
166	0,4

167	0,4
168	1,2
169	1,4
170	2,5
171	2,9
172	3,1
173	3,2
174	3,4
175	5,0
176	5,3
177	0,7
178	0,4
179	0,8
180	6,7
181	0,6
182	0,8
183	2,4
184	0,9
185	19,5
186	0,8
187	0,6
188	0,6
189	19,4
190	0,5
191	1,0
192	0,9
193	1,7
194	0,9
195	1,1
196	3,6
197	6,6
198	0,7
199	1,9
200	0,4
201	0,6
202	1,1
203	1,8
204	3,2
205	0,3

206	0,9
207	1,9
208	0,7
209	0,4
210	0,7
211	0,7
212	0,9
213	1,2
214	1,9
215	0,6
216	0,2
217	5,6
218	7,5
219A	2,5
219B	6,4
220	1,0
221A	5,4
221B	2,0
222	2,7
223	0,7
224	2,7
225	0,4
226	0,7
227	0,8
228	0,4
229	19,0
230A	0,9
230B	0,8
231	1,1
232	0,2
233	0,8
234	3,1
235	0,4
236	0,8
237	0,7
238	0,8
239	0,2
240	0,6
241	0,7

242	1,2
243	0,4
244	2,4
245	1,4
246	7,4
247	0,3
248	0,7
249	1,2
250	1,3
251	1,0
252	2,1
253	1,0
254	0,3
255	1,2
256	0,7
257	0,6
258	2,4
259A	9,9
259B	2,3
260	0,8
261	2,3
262	6,7
263	0,9
264	0,8
265	1,0
266	16,0
267	1,0
268	1,9
269	1,1