

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 029**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01) **A61K 31/513** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2019** **PCT/EP2019/058249**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019** **WO19192992**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2019** **E 19716111 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022** **EP 3774741**

54 Título: **Análogos de hexahidropirimidina antimalaria**

30 Prioridad:

06.04.2018 GB 201805816

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2022

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
60, Allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

DE HARO GARCIA, TERESA;
KING, LLOYD MALCOLM;
LOWE, MARTIN ALEXANDER;
MACCOSS, MALCOLM;
TAYLOR, RICHARD DAVID y
ZHU, ZHAONING

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 922 029 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de hexahidropirimidina antimalaria

La presente invención se refiere a una clase de compuestos heterocíclicos y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de hexahidropirimidina sustituidos farmacológicamente activos y a análogos de los mismos. Estos compuestos son potentes inhibidores del crecimiento y propagación del parásito *Plasmodium falciparum* en la sangre humana y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de la malaria.

La malaria es una enfermedad infecciosa transmitida por mosquitos, causada por un parásito del género *Plasmodium*, que tiene consecuencias devastadoras. En 2010, se informaron aproximadamente 225 millones de casos, con entre 610000 y 971000 muertes, aproximadamente el 80% de las cuales ocurrieron en el África subsahariana, principalmente en niños pequeños (de 5 años o menos).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son potentes inhibidores del crecimiento y propagación del parásito *P. falciparum* en la sangre humana, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento de la malaria.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

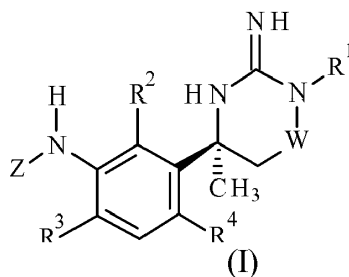
El documento WO 2017/142825 describe una familia de compuestos heterocíclicos que se afirma que son potentes inhibidores del crecimiento in vitro de *P. falciparum* que puede ser útil para el tratamiento de la malaria.

Los documentos WO 2017/089453 y WO 2017/144517 describen compuestos heterocíclicos que se afirma que son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la plasmepsina V que son beneficiosos en el tratamiento de la malaria.

Los documentos WO 2016/172255, WO 2016/118404 y WO 2011/044181 describen ciertas clases de compuestos heterocíclicos que se afirma que son inhibidores de BACE que pueden ser útiles para tratar patologías relacionadas con A- β que incluyen la enfermedad de Alzheimer.

Los documentos WO 2008/103351, WO 2006/065277 y WO 2005/058311 describen una familia de compuestos heterocíclicos que se afirma que son inhibidores de la aspartil proteasa. También se afirma que los compuestos descritos en esas publicaciones son eficaces en un método para inhibir, entre otros, plasmepsinas (específicamente plasmepsinas I y II) para el tratamiento de la malaria.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



donde

W representa C(O) o S(O)₂;

Z representa arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R¹ representa alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo; o R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterobis(cicloalquilo) C₄₋₉, espiroheterocicloalquilo C₄₋₉ o heteroarilo-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención están incluidos dentro del alcance genérico más amplio de los documentos WO 2016/172255, WO 2016/118404, WO 2011/044181, WO 2008/103351, WO 2006/065277 y WO

2005/058311. Sin embargo, no hay descripción específica en ninguna de esas publicaciones de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

- 5 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de la malaria.

10 Cuando se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos no estarán sustituidos o estarán sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes, generalmente por uno o dos sustituyentes.

15 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar que subyacen a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. PH Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

20 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo, grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas como "alcoxi C₁₋₆", "alquilo C₁₋₆-tio", "alquilo C₁₋₆-sulfonilo" y "alquilo C₁₋₆-amino" deben interpretarse en consecuencia.

25 La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 7 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y puede comprender análogos benzo-condensados del mismo. Grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos condensados. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Los grupos arilo-alquilo C₁₋₆ adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

30 La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzo-furanilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, dioxanilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, hexahidro-[1,2,5]tiadiazolo-[2,3- α]pirazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, benzoxazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiadiazepanilo y azocanilo.

40 La expresión "heterobicioalquilo C₄₋₉" como se usa en este documento se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado, que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicioalquilo típicos incluyen 3-azabicio[3.1.0]hexanilo, 2-oxa-5-azabicio[2.2.1]heptanilo, 7-oxa-bicio[2.2.1]hexanilo, 6-azabicio[3.2.0]heptanilo, 3-azabicio[3.1.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicio[3.1.1]heptanilo, 3-azabicio[4.1.0]heptanilo, 2-oxabicio[2.2.2]octanilo, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicio[2.2.2]octanilo, 3-azabicio[3.2.1]octanilo, 8-oxabicio[3.2.1]octanilo, 8-azabicio[3.2.1]octanilo, 3-oxa-8-azabicio[3.2.1]octanilo, 3,8-díaza-bicio[3.2.1]octanilo, 3,6-diazabicio[3.2.2]nonanilo, 3-oxa-7-azabicio[3.3.1]nonanilo, 3,7-dioxa-9-azabicio[3.3.1]nonanilo y 3,9-diazabicio[4.2.1]nonanilo.

50 La expresión "espiroheterocicloalquilo C₄₋₉", como se usa en este documento, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos saturados que contienen de 4 a 9 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde los dos anillos están unidos por un átomo común. Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2.3]hexanilo, 5-azaespiro[2.4]-heptanilo, 2-oxapiro[3.3]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo, 3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 6-tia-2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonanilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonanilo y 2,4,8-triazaespiro[4.5]decanilo.

55 El término "heteroarilo" como se usa en este documento se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos cinco átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los

grupos heteroarilo adecuados incluyen los grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,2-c]piridinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5- α]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[2,1-b]-tiazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2- α]pirimidinilo, imidazo[1,2- α]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo-[1,5- α]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo. Los grupos adicionales incluyen pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,5- α]piridinilo y [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo.

- 10 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

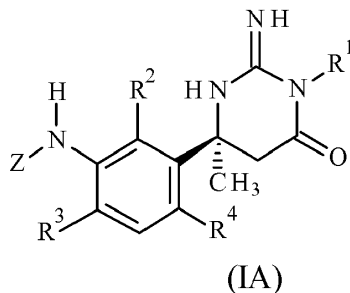
La configuración estereoquímica absoluta del átomo de carbono quiral en el anillo de seis miembros que contiene W de los compuestos según la invención es como se representa en la fórmula (I) anterior. Generalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 51% enantioméricamente puros (lo que significa que una muestra de los mismos comprende una mezcla de enantiómeros que contienen 51% o más del enantiómero representado en la fórmula (I) y 49% o menos de la antípoda opuesta). Típicamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 60% enantioméricamente puros. Oportunamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 75% enantioméricamente puros. Adecuadamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 80% enantioméricamente puros. Más adecuadamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 85% enantioméricamente puros. Aún más adecuadamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 90% enantioméricamente puros. Aún más adecuadamente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 95% enantioméricamente puros. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención son al menos 99% enantioméricamente puros. Idealmente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza enantiomérica de al menos el 99,9%.

25 Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos adicionales, en consecuencia, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen uno o más centros asimétricos adicionales, también pueden existir como diastereoisómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereoisómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ hidroxiiimina ($\text{N}=\text{COH}$) o tautómeros imida ($\text{NHC}=\text{NH}$) $\leftrightarrow$ aminoimina ($\text{N}=\text{CNH}_2$). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario. Además, en determinadas circunstancias, p. ej., donde R^2 representa halógeno, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como atropisómeros. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los atropisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen a continuación, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio; D) o ^3H (tritio; T), preferiblemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen a continuación, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

45 En una primera realización, W representa C(O). En una segunda realización, W representa S(O)₂.

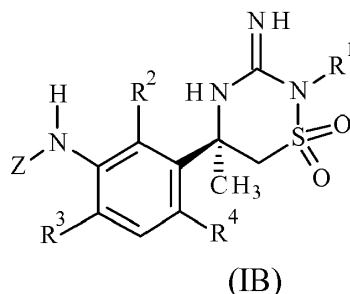
En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



donde

Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 donde

Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente.

En una primera realización, Z representa arilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una segunda realización, Z representa heteroarilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 Normalmente, Z representa fenilo, naftilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,2-c]piridinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5- α]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2- α]pirimidinilo, imidazo[1,2- α]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo o cromenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Además, Z puede representar 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzoxazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,5- α]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Oportunamente, Z representa fenilo, naftilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzoxazinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5- α]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, indazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, [1,2,4]-triazolo[1,5- α]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 Más particularmente, Z representa fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, Z representa fenilo o piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

30 En una primera realización, Z representa fenilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una segunda realización, Z representa piridinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una tercera realización, Z representa piridazinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una cuarta realización, Z representa pirimidinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En una quinta realización, Z representa pirazinilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo C₁₋₆-amino, amino-alquilo C₁₋₆, dialquilo C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo y dialquilo C₁₋₆-aminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cianociclobutilo, fenilo, azetidino, oxopirrolidinilo, morfolinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi y dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cianociclobutilo, fenilo, azetidino, oxopirrolidinilo, morfolinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, triazolilo,

metiltetrazolilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, dialquilo C₁₋₆-amino, alquilo C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo y dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.

- 5 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ o y trifluorometilo.

- 10 Los ejemplos típicos de sustituyentes particulares en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, dimetilaminometilo, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Ejemplos adicionales incluyen terc-butilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cianociclobutilo, fenilo, azetidino, oxopirrolidinilo, morfolinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo, isopropoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi y dimetilsulfoximino.

- 15 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cianociclobutilo, fenilo, azetidino, oxopirrolidinilo, morfolinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo, oxo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi, metilsulfonilo, dimetilamino, acetilo, metoxycarbonilo y dimetilsulfoximino.

- 20 Los ejemplos representativos de sustituyentes particulares en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, ciclopropilo, difluorometoxi y difluoroetoxi.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fluór, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo.

- 25 Los valores seleccionados de Z incluyen fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilfenilo, terc-butilfenilo, trifluorometilfenilo, bifenililo, oxopirrolidinilfenilo, oxazolilfenilo, metiloxadiazolilfenilo, metoxifenilo, isopropoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, fenoxifenilo, metilendioxfenilo, difluorometilendioxfenilo, metilsulfonilfenilo, metoxycarbonilfenilo, dimetilsulfoximinofenilo, difluorofenilo, (cloro)(fluoro)fenilo, (ciano)(fluoro)fenilo, (fluoro)(metil)fenilo, (fluoro)(metoxi)fenilo, (fluoro)(difluorometoxi)fenilo, (fluoro)(trifluorometoxi)fenilo, (fluoro)(metilsulfonil)fenilo, (cloro)(ciano)fenilo, (cloro)(metilsulfonil)fenilo, (ciano)(trifluorometil)fenilo, (ciano)(metoxi)fenilo, (ciano)(difluorometoxi)fenilo, dimetilfenilo, dimetoxifenilo, trifluorofenilo, naftilo, acetil-2,3-dihidroindolilo, metil-2,3-dihidro-benzoxazinilo, (dimetil)(fenil)pirazolilo, pirazolo[1,5- α]piridinilo, fluoropirazolo[1,5- α]piridinilo, metilpirazolo[3,4-b]piridinilo, metilindazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[1,5- α]piridinilo, metilimidazo[4,5-b]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, etil-piridinilo, terc-butilpiridinilo, difluorometilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, trifluoroetilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, ciclobutilpiridinilo, cianociclobutil-piridinilo, azetidilpiridinilo, morfolinilpiridinilo, triazolilpiridinilo, metiltetrazolil-piridinilo, metoxipiridinilo, difluorometoxipiridinilo, trifluorometoxipiridinilo, difluoroetoxipiridinilo, trifluoroetoxipiridinilo, dimetilaminopiridinilo, (fluoro)(metoxi)piridinilo, (cloro)(metil)piridinilo, (cloro)(trifluorometil)piridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, (ciano)(difluorometil)piridinilo, (metil)(trifluorometil)piridinilo, (metil)(oxo)piridinilo, (ciclopropil)(oxo)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (difluorometoxi)(metil)piridinilo, quinolinilo, cianoquinolinilo, difluoro-metoxiquinolinilo, isoquinolinilo, metilisoquinolinilo, difluorometoxiisoquinolinilo, metilpiridazinilo, ciclopropilpiridazinilo, trifluoroetoxipiridazinilo, metilpirimidinilo, terc-butilpirimidinilo, trifluorometilpirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, metilpirazinilo, terc-butilpirazinilo, ciclopropilpirazinilo y difluorometoxipirazinilo.

- 45 Valores representativos de Z incluyen metilpiridinilo, ciclopropilpiridinilo, difluorometoxipiridinilo, difluoroetoxipiridinilo, (difluorometoxi)(metil)piridinilo, ciclopropilpiridazinilo, ciclopropilpirimidinilo y difluorometoxipirazinilo.

Los valores típicos de Z incluyen fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilfenilo, trifluorometilfenilo, (fluoro)(metil)fenilo y metilpiridinilo.

- 50 Oportunamente, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterobicioalquilo C₄₋₉, espiroheterocicloalquilo C₄₋₉ o heteroarilo-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Generalmente, R¹ representa alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo; o R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o heteroarilo-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

- 55 Más particularmente, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, arilo-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o heteroarilo-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Adecuadamente, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

5 Típicamente, R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Valores adecuados de R¹ incluyen ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo y 2-oxaespiro[3.3]heptanilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

10 Valores típicos de R¹ incluyen ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidropiranilmetilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Un valor particular de R¹ es tetrahidropiranilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

15 Ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfinilo, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo C₁₋₆-amino, amino-alquilo C₁₋₆, dialquilo C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo y dialquilo C₁₋₆-aminosulfonilo.

20 Ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo e hidroxilo.

Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ o e hidroxilo.

25 Ejemplos típicos de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, dimetilaminometilo, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

30 Ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, ciano, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo e hidroxilo.

Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en R¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo e hidroxilo.

35 Valores seleccionados de R¹ incluyen (ciano)(metil)ciclobutilo, (hidroxilo)(metil)ciclobutilo, (etil)(hidroxilo)ciclobutilo, (hidroxilo)(isopropil)ciclobutilo, (hidroxilo)-(trifluorometil)ciclobutilo, ciclohexilo, difluorociclohexilo, hidroxyciclopropilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, metiltetrahidropiranilo, dimiltetrahidropiranilo, metiloxetanilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo y 2-oxaespiro[3.3]heptanilo.

40 Valores particulares de R¹ incluyen tetrahidropiranilo, metiltetrahidropiranilo y dimiltetrahidropiranilo. En una primera realización, R¹ representa tetrahidropiranilo. En una segunda realización, R¹ representa metiltetrahidropiranilo. En una tercera realización, R¹ representa dimiltetrahidropiranilo.

Valores adecuados de R¹ incluyen (hidroxilo)(metil)ciclobutilo, ciclohexilo, hidroxyciclopropilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidropiranilmetilo.

Generalmente, R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno o halógeno.

Generalmente, R² representa hidrógeno o halógeno.

45 En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno, especialmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa trifluorometilo.

Valores seleccionados de R² incluyen hidrógeno, fluoro y cloro.

Adecuadamente, R² representa cloro.

50 Generalmente, R³ representa hidrógeno o halógeno.

En una primera realización, R³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³ representa halógeno, especialmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R³ representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R³ representa cloro. En una tercera realización, R³ representa trifluorometilo.

Valores seleccionados de R³ incluyen hidrógeno, fluoro y cloro.

5 Adecuadamente, R³ representa hidrógeno o flúor.

Generalmente, R⁴ representa hidrógeno o halógeno.

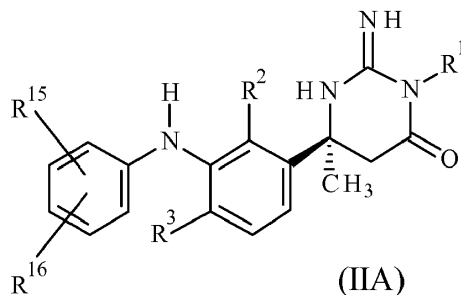
En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa halógeno, especialmente flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R⁴ representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R⁴ representa cloro. En una tercera realización, R⁴ representa trifluorometilo.

10 Adecuadamente, R² representa hidrógeno o halógeno; R³ representa hidrógeno o halógeno; y R⁴ representa hidrógeno.

Oportunamente, R² representa halógeno; R³ representa hidrógeno o halógeno; y R⁴ representa hidrógeno.

Generalmente, R² representa hidrógeno o halógeno; y R³ y R⁴ representan ambos hidrógeno.

15 Una subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



donde

20 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfinilo, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquilo C₁₋₆-aminosulfonilo o dialquilo C₁₋₆-sulfoximino; y

25 R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente.

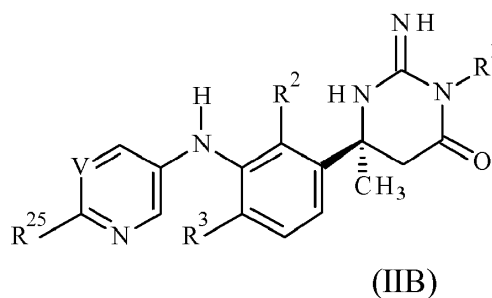
30 Generalmente, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfinilo, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, dialquilo C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo o dialquilo C₁₋₆-aminosulfonilo.

Adecuadamente, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo y dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.

35 Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ o y trifluorometilo.

40 En general, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, dimetilaminometilo, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o dimetilsulfoximino.

- En particular, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo, dimetilaminometilo, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo.
- Apropiadamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metilsulfonilo, metoxicarbonilo o dimetilsulfoximino.
- Más particularmente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo.
- Valores adecuados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo y dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.
- Valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y trifluorometilo.
- En una primera realización, R¹⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁵ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁵ representa ciano. En una cuarta realización, R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metilo. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa terc-butilo. En una quinta realización, R¹⁵ representa trifluorometilo. En una sexta realización, R¹⁵ representa fenilo. En una séptima realización, R¹⁵ representa oxopirrolidinilo (especialmente 2-oxopirrolidin-1-ilo). En una octava realización, R¹⁵ representa oxazolilo (especialmente oxazol-5-ilo). En una novena realización, R¹⁵ representa metiloxadiazolilo (especialmente 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo). En una décima realización, R¹⁵ representa alcoxi C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxi. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa isopropoxi. En una undécima realización, R¹⁵ representa difluorometoxi. En una duodécima realización, R¹⁵ representa trifluorometoxi. En una decimotercera realización, R¹⁵ representa fenoxi. En una decimocuarta realización, R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆-sulfonilo. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metilsulfonilo. En una decimoquinta realización, R¹⁵ representa alcoxi C₂₋₆-carbonilo. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxicarbonilo. En una decimosexta realización, R¹⁵ representa dialquilo C₁₋₆-sulfoximino. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa dimetilsulfoximino.
- Valores particulares de R¹⁵ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, terc-butilo, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metilsulfonilo, metoxicarbonilo y dimetilsulfoximino.
- Valores específicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo.
- Valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo y alcoxi C₁₋₆.
- Valores típicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno y halógeno.
- En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa ciano. En una cuarta realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una sexta realización, R¹⁶ representa alcoxi C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metoxi.
- Valores específicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo y metoxi.
- Valores apropiados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, fluoro y cloro.
- Valores adecuados de R¹⁶ incluyen hidrógeno y flúor.
- Otra subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIB) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



donde

V representa N o CH;

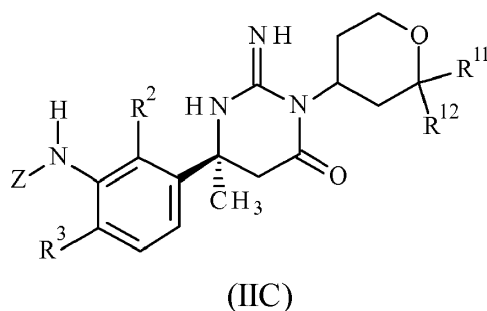
R²⁵ representa metilo, ciclopropilo, difluorometoxi o difluoroetoxi; y

5 R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente.

En una primera realización, V representa N. En una segunda realización, V representa CH.

En una primera realización, R²⁵ representa metilo. En una segunda realización, R²⁵ representa ciclopropilo. En una tercera realización, R²⁵ representa difluorometoxi. En una cuarta realización, R²⁵ representa difluoroetoxi (especialmente 2,2-difluoroetoxi).

10 Otra subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIC) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



donde

R¹¹ representa hidrógeno o metilo;

15 R¹² representa hidrógeno o metilo; y

Z, R² y R³ son como se definieron anteriormente.

En una primera realización, R¹¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ representa metilo.

En una primera realización, R¹² representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹² representa metilo.

20 En una primera realización, R¹¹ y R¹² representan ambos hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ representa hidrógeno y R¹² representa metilo. En una tercera realización, R¹¹ y R¹² representan ambos metilo.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

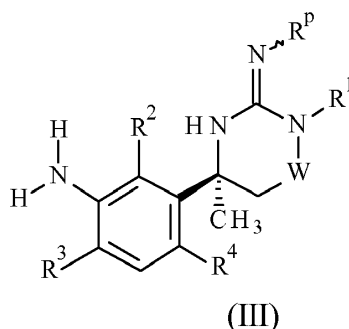
25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

30 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa);

- cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo,
- 5 soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Los preparados también pueden contener sales tampón, aromatizantes, colorantes o edulcorantes, según convenga.
- 10 Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.
- Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, p. ej., por
- 15 inyección o infusión en bolo. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas de vidrio o envases multidosis, p. ej., viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución antes de su uso con un
- 20 vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos.
- Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.
- Para la administración nasal o por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden
- 25 administrarse convenientemente en forma de una presentación de rociador de aerosol para paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o mezcla de gases.
- Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador
- 30 puede ir acompañado de instrucciones de administración.
- Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en
- 35 la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.
- Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en disolución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante, como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.
- 40 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o tratamiento de una afección particular
- 50 variará dependiendo del compuesto elegido y el estado del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar entre alrededor de 10 ng/kg y 1000 mg/kg, normalmente entre 100 ng/kg y 100 mg/kg, p. ej., alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, p. ej., desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o administración por
- 55 inhalación o insuflación.
- Los métodos generales para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se definieron anteriormente se describen en los documentos WO 2016/172255, WO 2016/118404, WO 2011/044181 y WO 2008/103351.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula $Z-B(OH)_2$ con un compuesto de fórmula (III):



donde W, Z, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente, y R^P representa hidrógeno o un grupo N-protector; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido, según sea necesario, por la eliminación del grupo N-protector R^P.

Adecuadamente, el catalizador de metal de transición de uso en la reacción anterior es una sal de cobre (II), p. ej., acetato de cobre (II). Adecuadamente, la reacción se realiza en presencia de una base, normalmente una base orgánica tal como trietilamina.

La reacción entre el compuesto de fórmula $Z-B(OH)_2$ y el compuesto (III) se realiza convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente clorado tal como el diclorometano.

Adecuadamente, el grupo N-protector R^P es terc-butoxicarbonilo (BOC).

Cuando el grupo N-protector R^P es BOC, la subsiguiente eliminación del grupo BOC puede lograrse adecuadamente mediante tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético, normalmente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente clorado tal como diclorometano o un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula $Z-L^1$, donde Z es como se definió anteriormente, y L¹ representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido, según sea necesario, por la eliminación del grupo N-protector R^P.

Adecuadamente, el grupo saliente L¹ es un átomo de halógeno, p. ej., cloro, bromo o yodo.

Adecuadamente, el catalizador de metal de transición de uso en la reacción entre el compuesto de fórmula $Z-L^1$ y el compuesto (III) es un catalizador que contiene paladio. Los catalizadores que contienen paladio típicos incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); acetato de paladio (II); cloro[2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (BrettPhos Pd G1); metanosulfonato de [(2-díciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (BrettPhos Pd G3); y metanosulfonato de (2-díciclohexil-fosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos Pd G3) .

Adecuadamente, la reacción se realiza en presencia de un reactivo organofosforado (ligando de fosfina). Los ligandos de fosfina típicos incluyen 2-díciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos); 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos); (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (rac-BINAP); y 2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (BrettPhos).

Adecuadamente, la reacción se realiza en presencia de una base. Las bases típicas incluyen sales de fosfato, p. ej., un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de potasio; sales de alcóxido, p. ej., un alcóxido de metal alcalino como el terc-butóxido de sodio; y sales de carbonato, p. ej., un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de cesio.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente aromático tal como tolueno; o un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

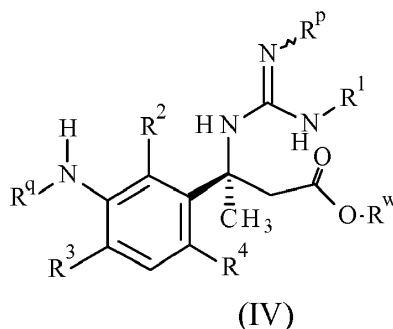
En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante un proceso de dos etapas que comprende: (i) tratar un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente con una base; y (ii) hacer reaccionar el material resultante con un compuesto de fórmula $Z-L^2$, donde Z es como se definió anteriormente, y L² representa un grupo saliente adecuado; seguido, según sea necesario, por la eliminación del grupo N-protector R^P.

Adecuadamente, el grupo saliente L² es un átomo de halógeno, p. ej., flúor.

La etapa (i) comprende tratar el compuesto (III) con una base. Adecuadamente, la base puede ser un alquil-litio, p.ej., terc-butil-litio.

El proceso se realiza adecuadamente en condiciones de baja temperatura, p. ej., a una temperatura en la región de -78°C, en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahydrofurano.

- 5 Los intermedios de fórmula (III) anterior en los que W representa C(O) pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (IV):



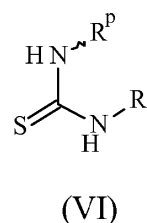
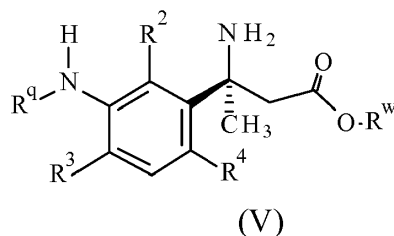
donde R¹, R², R³, R⁴ y R^P son como se definieron anteriormente, R^q representa un grupo N-protector, y R^w representa alquilo C₁₋₄, especialmente metilo; con una base; seguido de la eliminación del grupo N-protector R^q.

- 10 Adecuadamente, la base de uso en la reacción anterior es una sal de alcóxido C₁₋₄, típicamente un alcóxido de metal alcalino como el terc-butóxido de potasio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahydrofurano.

Adecuadamente, el grupo N-protector R^q es benciloxicarbonilo.

- 15 Donde el grupo N-protector R^q es benciloxicarbonilo, la subsiguiente eliminación del grupo benciloxicarbonilo puede llevarse a cabo adecuadamente mediante hidrogenación catalítica. Por lo general, esto implicará el tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón.

Los intermedios de fórmula (IV) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



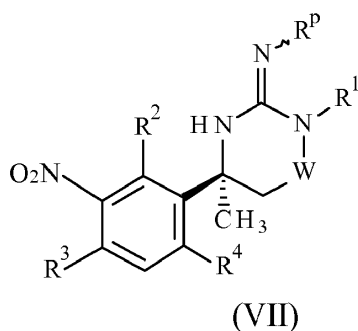
- 20 donde R¹, R², R³, R⁴, R^P, R^q y R^w son como se definieron anteriormente.

Generalmente, la reacción entre los compuestos (V) y (VI) se realiza en presencia de un agente de acoplamiento. Un agente de acoplamiento adecuado es hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl). Adecuadamente, la reacción se realiza en presencia de una base, normalmente una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina.

- 25 La reacción entre los compuestos (V) y (VI) se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida.

Bajo ciertas circunstancias, la reacción entre los compuestos (V) y (VI) procederá directamente al correspondiente compuesto de fórmula (III).

- 30 En un procedimiento alternativo, los intermedios de fórmula (III) anterior pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (VII):



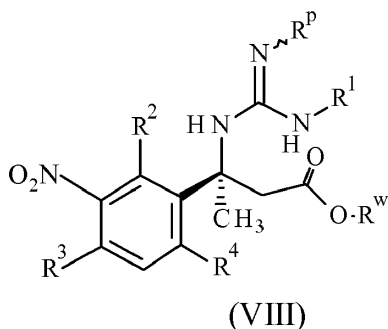
donde W, R¹, R², R³, R⁴ y R^p son como se definieron anteriormente; con un agente reductor.

Adecuadamente, el agente reductor de uso en la reacción anterior puede ser una mezcla de zinc y formiato de amonio, en cuyo caso la reacción puede llevarse a cabo adecuadamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

Alternativamente, el agente reductor puede ser cloruro de estaño (II), en cuyo caso la reacción puede realizarse adecuadamente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un alcohol C₁₋₄ tal como el etanol.

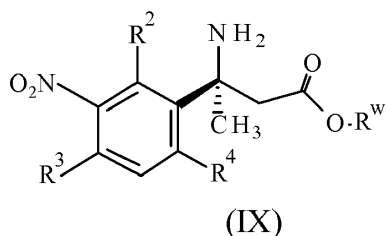
Alternativamente, el compuesto de fórmula (VII) se puede reducir mediante hidrogenación catalítica convencional, en cuyo caso la reacción se puede lograr adecuadamente tratando el compuesto (VII) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, p. ej., paladio sobre carbón. La reacción se realizará normalmente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

Los intermedios de fórmula (VII) anterior en los que W representa C(O) pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (VIII):



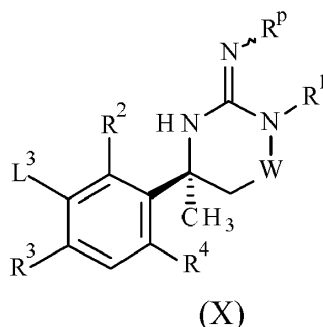
donde R¹, R², R³, R⁴, R^p y R^w son como se definieron anteriormente; con una base; como se ha descrito anteriormente para el compuesto (IV).

Los intermedios de fórmula (VIII) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



donde R², R³, R⁴ y R^w son como se definieron anteriormente; empleando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (V) y (VI).

En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-NH₂ con un compuesto de fórmula (X):



donde W, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R^p son como se definieron anteriormente, y L³ representa un grupo saliente adecuado; empleando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un compuesto de fórmula Z-L¹; seguido, según sea necesario, por la remoción del grupo N-protector R^p.

5 Adecuadamente, el grupo saliente L³ es un átomo de halógeno, p. ej., yodo.

Los intermedios de fórmula (X) anterior, en los que L³ es yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente con yoduro de cobre (I) en presencia de un nitrito de alquilo, p. ej., nitrito de terc-butilo. La reacción se realiza adecuadamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente tipo nitrilo tal como acetonitrilo.

10 Cuando no estén disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (V), (VI) y (IX) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea apropiado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas en la técnica.

15 Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de la misma en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.

20 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), éste se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para la resolución de enantiómeros. Así, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereoisómeros, por ej., sales, por

25 reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ej., un racemato y un compuesto quiral apropiado, p. ej., una base quiral. Los diastereoisómeros pueden luego separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, p. ej., por tratamiento con un ácido en el caso de que el diastereoisómero sea una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado

30 en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, p. ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de la antípoda de éster sin reaccionar. Cuando se desea obtener un isómero geométrico particular de la invención, también se pueden usar cromatografía, recrystalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o finales.

35 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3^a edición, 1999. Los grupos protectores se pueden separar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos

40 conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores del crecimiento y propagación en la sangre humana del parásito *Plasmodium falciparum*. Como tales, son activos en un ensayo de estadio sanguíneo asexual de *P. falciparum* 3D7, que muestra valores IC₅₀ de 50 µM o menos, generalmente de 20 µM o menos, usualmente de 5 µM

45 o menos, típicamente de 1 µM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto apreciará que una cifra menor que IC₅₀ figura denota un compuesto más activo).

Ensayo de estadio sanguíneo asexual

El ensayo utilizado para medir el efecto de los compuestos de ensayo en un estadio del torrente sanguíneo de *Plasmodium falciparum* cepa 3D7 emplea verde SYBR como lectura. Este es un colorante que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena con un aumento resultante en la fluorescencia, lo que permite la detección del ADN de *P. falciparum* en eritrocitos infectados y, por lo tanto, proporciona una medida del crecimiento y la propagación del parásito.

Mantenimiento del cultivo de *P. falciparum*

Se prepararon eritrocitos (sangre A+) tanto para el cultivo de parásitos como para el ensayo lavando 4 veces con medio incompleto (15,9 g RPMI 1640 (HEPES 25 mM, L-glutamina), 1 g de NaHCO₃, 2 g de glucosa, 400 µL de gentamicina (500 mg/mL), 2 mL de disolución de hipoxantina (13,6 g/L en NaOH 0,1 M pH 7,3) en 1 litro de medio). Las células se centrifugaron a 1800 g durante 5 minutos, antes de decantar el sobrenadante y se volvieron a suspender en medio incompleto fresco. En el lavado final, las células se volvieron a suspender en medio completo (medio incompleto con 5 g/l de Albumax II) y se centrifugaron a 1800 g durante 3 minutos. Este sedimento celular se trató como hematocrito al 100%.

Se cultivó *P. falciparum* 3D7 en eritrocitos al 5% de hematocrito en medio completo a 37 °C (O₂ 1%, CO₂ 3%, resto hasta 100% N₂). Los cultivos se dividieron semanalmente para lograr una parasitemia del 1% en eritrocitos con un hematocrito del 5 % en medio fresco. Los medios de cultivo se reemplazaron por medios frescos cada dos días (2 veces durante la semana).

Procedimiento de ensayo - Versión 1

El día 1, los compuestos de ensayo se añadieron a las placas de ensayo utilizando la tecnología de dispensación Echo (dilución de 3 veces y titulación de 10 puntos). Se añadieron 50 nL de cada dilución de compuesto a 50 µL de cultivo (5% de hematocrito, 0,5% de parasitemia) y se incubó durante 72 h a 37°C (O₂ 1%, CO₂ 3%, resto hasta 100% N₂). Las concentraciones finales de los compuestos de ensayo oscilaron entre 10.000 nM y 0,51 nM, en DMSO al 0,5%.

El día 4, se añadieron a los cultivos 10 µL de verde SYBR (Invitrogen S7563 suministrado como concentrado 10000 x en DMSO) prediluidos a 3 x concentrado con tampón Lysis (Tris 20 mM pH 7,9, EDTA 5%, 0,16% p/v, 1,6% TX100 v/v) y se incubaron en la oscuridad, durante la noche, a temperatura ambiente.

El día 5, se midió la señal fluorescente utilizando un lector de placas BioTek (excitación 485 nm, emisión 528 nm). Todos los datos fueron procesados utilizando IDBS ActivityBase [10]. Los datos sin procesar se convirtieron en inhibición porcentual mediante regresión lineal estableciendo el control de inhibición alta en 100% y el control sin inhibición en 0%. Los criterios de control de calidad para pasar las placas fueron los siguientes: Z' > 0,5, S:B > 3, CV % (sin control de inhibición) < 15. La fórmula utilizada para Z' es

$$1 - \frac{3x(Dst_{Alta} + Dst_{baja})}{ABS (Media_{alta} - Media_{baja})}$$

Todo el ajuste de la curva CE₅₀ se realizó utilizando la siguiente ecuación de 4 parámetros:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^D},$$

Donde A = % de inhibición en la parte inferior; B = % de inhibición en la parte superior; C = CE₅₀; D = pendiente; x = concentración de inhibidor; e y = % de inhibición. Si la curva no alcanzaba el 100% de inhibición, B se fijó en 100 cuando se alcanzó al menos el 50% de inhibición.

Procedimiento de ensayo - Versión 2

El día 1, se añadieron los compuestos de ensayo a las placas de ensayo utilizando la tecnología de dispensación Echo (dilución de 1,5 veces y titulación de 20 puntos). Se añadieron 50 nL de cada dilución de compuesto a 50 µL de cultivo (5% de hematocrito, 0,5% de parasitemia) y se incubó durante 72 h a 37 °C (O₂ 1%, CO₂ 3%, resto hasta 100% N₂). Las concentraciones finales de los compuestos de ensayo oscilaron entre 50.000 nM y 15 nM, en DMSO al 0,5%.

El día 4, se añadieron a los cultivos 10 µL de verde SYBR (Invitrogen S7563 suministrado como concentrado 10 000 x en DMSO) prediluidos a 3 x concentrado con tampón Lysis (20 mM Tris pH 7,9, EDTA 5%, 0,16% p/v, 1,6% TX100 v/v) y se incubaron en la oscuridad, durante la noche, a temperatura ambiente.

El día 5, se midió la señal fluorescente utilizando un lector de placas BioTek (excitación 485 nm, emisión 528 nm). Todos los datos fueron procesados utilizando IDBS ActivityBase. Los datos sin procesar se convirtieron en inhibición porcentual mediante regresión lineal estableciendo el control de inhibición alta (mefloquina) en 100% y el control sin

inhibición (DMSO) en 0%. Los criterios de control de calidad para pasar las placas fueron los siguientes: $Z' > 0,5$, $S:B > 3$, $CV\%$ (sin control de inhibición) < 15 . La fórmula utilizada para calcular Z' es:

$$1 - \frac{3(\sigma_p + \sigma_n)}{(\mu_p - \mu_n)}$$

donde μ denota la media; σ denota la desviación estándar; p denota el control positivo; y n denota el control negativo.

- 5 Todo el ajuste de la curva CE_{50} se llevó a cabo utilizando la siguiente respuesta de dosis bifásica en dos sitios utilizando XLfit modelo 300 (IDBS):

$$y = \frac{A}{1 + 10^{(C - \log_{10}(Bx))}} + \frac{100 - A}{1 + 10^{(D - \log_{10}(Bx))}}$$

- 10 donde $A = 100$ menos la parte superior de la curva superior 1 y la parte inferior de la curva inferior; B = pendiente de la colina; $\log(C)$ = concentración IC_{50} en el sitio inferior; $\log(D)$ = concentración IC_{50} en el sitio superior; x = concentración de inhibidor; e y = % de inhibición.

Cuando se ensayaron en el ensayo de estadio sanguíneo asexual de *P. falciparum* 3D7 (Versión 1 o Versión 2) como se describió anteriormente, se encontró que los compuestos de los ejemplos adjuntos exhibían los siguientes valores IC_{50} .

- 15 Los valores IC_{50} citados con un asterisco (*) se obtuvieron del procedimiento de ensayo Versión 2. Todos los demás valores IC_{50} citados se obtuvieron del procedimiento de ensayo Versión 1.

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
1	400	70	478*	139	132*
2	150	71	3534*	140	704*
3	80	72	325*	141	180*
4	75	73	10416*	142	232*
5	120	74	1288*	143	996*
6	70	75	1456*	144	493*
7	334	76	757*	145	1263*
8	330	77	791*	146	425*
9	333	78	1415*	147	287*
10	690	79	401*	148	368*
11	820	80	652*	149	1383*
12	200	81	425*	150	622*
13	230	82	137*	151	707*
14	280	83	357*	152	613*
15	1530	84	1541*	153	3218*
16	2290	85	1786*	154	884*
17	270	86	658*	155	71*
18	534	87	666*	156	2982*
19	996	88	532*	157	3856*
20	2306	89	232*	158	1734*
21	1182	90	3112*	159	2275
22	1520	91	896*	160	1685
23	1336	92	461*	161	1684
24	1672	93	70*	162	905
25	821	94	34*	163	913
26	331	95	456*	164	2204
27	236	96	195*	165	890
28	2962	97	216*	166	1783
29	539	98	224*	167	627
30	640	99	66*	168	252

ES 2 922 029 T3

31	430	100	347*	169	323
32	851	101	97*	170	492
33	1813	102	193*	171	1136
34	790	103	551*	172	228
35	2376	104	131*	173	1541
36	2898	105	318*	174	764*
37	1150	106	374*	175	2822
38	811	107	863*	176	460*
39	2091	108	2038*	177	2446*
40	1510	109	814*	178	428*
41	1950	110	227*	179	381*
42	269*	111	248*	180	629*
43	63*	112	642*	181	201*
44	815*	113	225*	182	466*
45	305*	114	519*	183	582*
46	425*	115	668*	184	217*
47	171*	116	556*	185	565*
48	386*	117	707*	186	456*
49	468*	118	138*	187	385*
50	373*	119	237*	188	3465
51	370*	120	652	189	820
52	680*	121	1655	190	2583
53	212*	122	4508*	191	363*
54	655*	123	552*	192	3705*
55	433*	124	509*	193	148*
56	253*	125	1097*	194	747*
57	600*	126	1749*	195	244*
58	1630*	127	184*	196	552*
59	365*	128	717*	197	536*
60	269*	129	1333*	198	22*
61	753*	130	744*	199	309*
62	226*	131	18348*	200	45*

63	916*	132	623*	201	102*
64	1759*	133	562*	202	112*
65	458*	134	3971*	203	57*
66	217*	135	21*	204	31
67	2579*	136	249*	205	6210*
68	524*	137	158*	206	243
69	579*	138	19*	207	659

Ejemplos

Abreviaturas

DCM:	diclorometano	EtOAc:	acetato de etilo
DMSO:	dimetilsulfóxido	THF:	tetrahidrofurano
MeOH:	metanol	DMF:	N,N-dimetilformamida
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina	TFA:	ácido trifluoroacético
TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio	TFAA:	anhídrido trifluoroacético
EtOH:	etanol	DEA:	dietilamina

mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico

5 EDC.HCl: hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio

Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

BrettPhos Pd G1: cloro[2-(dodiclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)

10 BrettPhos Pd G3: metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

RuPhos Pd G3: metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

XPos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

15 rac-BINAP: (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

BrettPhos: 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo

h: hora M: masa

rt: temperatura ambiente RT: tiempo de retención

DAD: detector de matriz de diodos

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

LCMS: cromatografía líquida con espectrometría de masas

20 ESI: ionización por electropulverización

Nomenclatura

Los compuestos se nombraron con la ayuda de la versión ACD/Name Batch (Network).

Materiales

El polvo de Zn comercialmente disponible se activó agitando con HCl 1 N diluido, luego se lavó con agua, metanol y acetona, seguido de secado al vacío a 100-120 °C durante 15 minutos.

Condiciones Analíticas

Empleadas para obtener datos de LCMS y QC.

5 Método 1

Columna: Waters X Bridge C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm

Volumen de inyección 5,0 µL

Caudal 1,00 mL/minuto

Detección:

EM - ESI+ m/z 150 a 800

UV-DAD 220-400 nm

Disolvente A formiato de amonio 5 mM en agua + 0,1% amoníaco

Disolvente B acetonitrilo + 5% Disolvente A + 0,1% amoníaco

10 Programa de gradiente:

5% B a 95% B en 4,0 minutos; mantener hasta 5,00 minutos; a los 5,10 minutos la concentración de B es del 5%; mantener hasta 6,5 minutos

Método 2

Nombre del instrumento: LCMS/MS API 2000

15 Fabricante del instrumento: Applied Biosystem

HPLC: Shimadzu Prominence

Columna (nombre, tamaño, tipo): Zorbax Extend (C18, 4,6 x 50 mm, 5 micrómetros)

Eluyente (disolvente):

Canal A: acetato de amonio 10 mM en agua

20 Canal B: acetonitrilo (fase orgánica)

Doble longitud de onda: a 220 y 260 nm

Detector: ultravioleta

Condición de gradiente:

Disolvente A: tampón acetato de amonio 10 mM en agua

25 Disolvente B: acetonitrilo

Caudal: 1,2 mL/minuto

Gradiente de LC-MS:

30 Fase móvil: desde 90% de tampón acetato de amonio 10 mM en agua y 10% de acetonitrilo a 10% 70% de tampón acetato de amonio 10 mM en agua y 30% de acetonitrilo en 1,5 minutos; además a 10% de tampón acetato de amonio 10 mM en agua y 90% de acetonitrilo en 3,0 minutos; mantener esta composición de fase móvil durante 4 minutos y finalmente volver a la condición inicial en 5 minutos.

Tiempo	Módulo	% A	% B
0,01	Bombas	90	10
1,50	Bombas	70	30

ES 2 922 029 T3

Tiempo	Módulo	% A	% B
3,00	Bombas	10	90
4,00	Bombas	10	90
5,00	Bombas	90	10
5,10	Controlador del sistema	Parar	

Condiciones de masa

Técnica de ionización: ESI (ionización por electropulverización) utilizando una fuente API (ionización a presión atmosférica)

5 Potencial de desagrupamiento: 10-70 V dependiendo de la ionización del compuesto

Rango de masas: 100-800 uma

Tipo de escaneo: Q1

Polaridad: +ve

Fuente de iones: Pulverizador turbo

10 Voltaje de pulverización de iones: +5500 para modo +ve

Temperatura de la fuente de masa: 200 °C

Método 3

Columna: Waters UPLC X Bridge BEH (C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 µm)

Temperatura: 45 °C

15 Volumen de inyección: 1,0 µL

Caudal: 1,00 mL/minuto

Detección: Espectrometría de masas - +/- detección en la misma ejecución

PDA: 210 a 400nm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% amoníaco

20 Disolvente B: 95% acetonitrilo + 5% H₂O + 0,1% amoníaco

Tiempo	% A	% B
0	95	5
0,10	95	5
2,10	5	95
2,35	5	95
2,80	95	5

Método 4

Columna: Waters UPLC X Bridge BEH (C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 µm)

Temperatura: 45 °C

25 Volumen de inyección: 1,0 µL

Caudal: 1,00 mL/minuto

Detección: Espectrometría de masas - +/- detección en la misma ejecución

PDA: 210 a 400nm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% ácido fórmico

Disolvente B: 95% acetonitrilo + 5% H₂O + 0,1% ácido fórmico

Tiempo	% A	% B
0	95	55
0,10	95	5
2,10	5	95
2,35	5	95
2,80	95	5

5

Método 5

Columna: Zorbax Extend C18 (50 x 4,6 mm, 5 µm, 80A)

Fase móvil: gradiente de 50:50 [acetato de amonio 10 mM en agua]:acetonitrilo a 5:95 [acetato de amonio 10 mM en agua]:acetonitrilo durante 1,5 minutos, luego continuar la elución durante 4 minutos.

10 Caudal: 1,2 mL/minuto

Intermedio 1

N-[1-(2-Cloro-3-nitrofenil)etilideno]-(R)-2-metilpropano-2-sulfinamida

15 A una disolución de 1-(2-cloro-3-nitrofenil)etanona (10,5 g, 5,1 mmoles) y (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (11,2 g, 5,1 mmoles) en THF seco (100 mL) se añadió etóxido de titanio (IV) (23,2 g, 10,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 12 h, luego se inactivó con H₂O (500 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de una capa de Celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título (10,0 g, 63%) como un líquido rojo. LCMS (Método 1, ESI) 303,00 [MH]⁺, RT 3,02 minutos.

20 Intermedio 2

N-[1-(3-Amino-2-clorofenil)etilideno]-2-(R)-metilpropano-2-sulfinamida

25 A una disolución del Intermedio 1 (10,0 g, 33,2 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadió Ni Raney (10,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo presión de hidrógeno, luego se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH (150 mL). El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (8,80 g, 98%) como un líquido incoloro, que se utilizó sin más purificación. LCMS (Método 1, ESI) 273,00 [MH]⁺, RT 2,58 minutos.

Intermedio 3

N-(3-{N-[(R)-terc-Butilsulfinil]-C-metilcarbonimidol}-2-clorofenil)-carbamato de bencilo

30 A una disolución del Intermedio 2 (10,0 g, 36,7 mmoles) en THF (100 mL) se añadieron DIPEA (32,5 mL, 183,0 mmoles) y cloroformiato de bencilo (12,5 g, 73,5 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H₂O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en n-hexanos) para producir el compuesto del título (12,5 g, 84%) como un líquido amarillo. LCMS (Método 1, ESI) 407,00 [MH]⁺, RT 3,43 minutos.

35 Intermedio 4

(3S)-3-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]-3-[(R)-terc-butilsulfinil]-amino}butanoato de metilo

Se calentó una suspensión de CuCl (4,37 g, 44,2 mmoles) y Zn (14,4 g, 221,0 mmoles) en THF (90 mL) a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (11,0 g, 66,0 mmoles) gota a gota a 80 °C, luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió el Intermedio 3 (9,00 g, 22,0 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con salmuera (300 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para producir el compuesto del título (7,50 g, 70%) como un líquido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,09 (s, 1H), 7,54 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 7H), 5,39 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 1,86 (s, 3H) 1,13 (s, 9H). LCMS (Método 1, ESI) 481,00 [MH]⁺, RT 3,43 minutos.

Intermedio 5

(3S)-3-Amino-3-[3-(benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]butanoato de metilo

A una disolución del Intermedio 4 (7,50 g, 15,6 mmoles) en MeOH (80 mL) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15,6 mL, 62,5 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego se concentró a vacío. El residuo se alcalinizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró a vacío, para dar el compuesto del título (5,18 g, 90%) como un líquido amarillo, que se utilizó sin más purificación.

Intermedio 6

N-(Tetrahidropiran-4-ilcarbamotioil)carbamato de terc-butilo

A una disolución de N,N'-bis-terc-butoxicarboniltiurea (12,3 g, 44,5 mmoles) en THF (100 mL) bajo nitrógeno se le añadió NaH al 60% (5 g, 124,5 mmoles) en porciones durante un período de 10 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se añadió gota a gota TFAA (11,2 mL, 80,1 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se añadió una disolución de tetrahidropiran-4-amina (4,5 g, 44,5 mmoles) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, luego se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y luego el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 3%/hexano) para producir el compuesto del título (9,0 g, 77%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 9,68 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,95 (d, J 11,6 Hz, 2H), 3,52 (t, J 11,6 Hz, 2H), 2,07 (d, J 11,6 Hz, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio 7

(3S)-3-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]-3-[[N'-terc-butoxicarbonilo-N-(tetrahidropiran-4-il)carbamimidol]amino]butanoato de metilo

A una disolución del Intermedio 5 (14 g, 33,9 mmoles) y del Intermedio 6 (9 g, 33,9 mmoles) en DMF (100 mL) se añadieron DIPEA (24 mL, 135,9 mmoles) y EDC.HCl (13 g, 67,9 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h, luego se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 30%/hexano) para producir el compuesto del título (9 g, 44%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 1, ESI) 603,85 [MH]⁺, RT 2,14 minutos.

Intermedio 8

N-[(4S)-4-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 7 (9 g, 14,9 mmoles) en THF (100 mL) se añadió terc-butoxido de potasio en THF (1 M, 29,84 mL, 29,8 mmoles) bajo nitrógeno a 0 °C durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 45 minutos, luego se inactivó con una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (2 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 30%/hexano) para producir el compuesto del título (7,5 g, 88%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 1, ESI) 571,75 [MH]⁺, RT 2,21 minutos.

Intermedio 9

N-(Ciclohexilcarbamotioil)carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de N,N'-bis-terc-butoxicarboniltiurea (6,5 g, 23,5 mmoles) y ciclohexanamina (4,3 g, 42,4 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 6. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 3%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,9 g, 64%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 2, ESI) 259,20 [MH]⁺, RT 1,94 minutos.

Intermedio 10

(3S)-3-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenilo]-3-[[N'-terc-butoxicarbonilo-N-(ciclohexil)carbamidooil]amino]butanoato de metilo

- 5 Se preparó a partir del Intermedio 5 (3,9 g, 10,3 mmoles) y del Intermedio 9 (3,3 g, 12,4 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 7. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 10%/hexano) para producir el compuesto del título (3,0 g, 48%) como un sólido pegajoso amarillo. LCMS (Método 2, ESI) 600,6 [MH]⁺, RT 3,99 minutos.

Intermedio 11

- 10 N-((4S)-4-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]-1-ciclohexil-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno)carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 10 (3,0 g, 5,0 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 8. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 15%/hexano) para producir el compuesto del título (2,1 g, 73%) como un sólido blanco. LCMS (Método 2, ESI) 569,2 [MH]⁺, RT 4,38 minutos.

Intermedio 12

{1-[terc-Butil(dimetil)sililoxi]ciclopropil}metanamina

- 20 A una disolución de 1-(aminometil)ciclopropanol (6,00 g, 68,9 mmoles) en DCM (100 mL) se añadió trietilamina (13,9 g, 138,0 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (12,4 g, 82,6 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H₂O (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (3 x 50 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, MeOH al 5% en DCM) para producir el compuesto del título (11,0 g, 79%) como un líquido amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,67 (s, 2H), 1,52 (br s, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,73-0,77 (m, 2H), 0,49-0,54 (m, 2H), 0,12 (s, 6H).

Intermedio 13

N-((1-[terc-Butil(dimetil)sililoxi]ciclopropil)metilcarbamoil)benzamida

- 30 A una disolución del Intermedio 12 (11,0 g, 54,6 mmoles) en THF (250 mL) se añadió isotiocianato de benzoílo (8,91 g, 54,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, luego se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (12,0 g, 60%) como un líquido amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 11,10 (br s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 7,88 (d, J 7,3 Hz, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 3,79 (d, J 4,4 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,87-0,89 (m, 2H), 0,69-0,77 (m, 2H), 0,15 (s, 6H). LCMS (Método 1, ESI) 365,00 [MH]⁺, RT 2,61 minutos.

Intermedio 14

{1-[terc-Butil(dimetil)sililoxi]ciclopropil}metiltiurea

- 40 A una disolución del Intermedio 13 (12,0 g, 32,9 mmoles) en MeOH (70 mL) se añadió una disolución de K₂CO₃ (9,09 g, 65,8 mmoles) en H₂O (35 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en n-hexanos) para producir el compuesto del título (7,25 g, 85%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 1, ESI) 261,00 [MH]⁺, RT 2,03 minutos.

Intermedio 15

N-((1-[terc-Butil(dimetil)sililoxi]ciclopropil)metilcarbamoil)-carbamato de terc-butilo

- 45 A una disolución del Intermedio 14 (7,25 g, 27,8 mmoles) en THF (200 mL) se añadió NaH al 60% (2,00 g, 83,5 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos, luego a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (7,29 g, 33,4 mmoles) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H₂O helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (8,0 g, 80%) como un líquido incoloro.

δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,74 (s, 1H), 10,21 (t, J 4,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J 4,4Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,66-0,73 (m, 4H), 0,08 (s, 6H). LCMS (Método 1, ESI) 361,00 [MH]⁺, RT 2,41 minutos.

Intermedio 16

(3S)-3-[[[R]-terc-Butilsulfinil]amino]-3-(2-cloro-3-nitrofenil)butanoato de metilo

- 5 Se preparó a partir del Intermedio 1 (11 g, 36,8 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 4. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para producir el compuesto del título (9,00 g, 60%) como un semisólido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,85-7,92 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS (Método 1, ESI) 377,00 [MH]⁺, RT 1,85 minutos.

10 Intermedio 17

(3S)-3-Amino-3-(2-cloro-3-nitrofenil)butanoato de metilo

Se preparó a partir del Intermedio 16 (6,5 g, 16,0 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 5 para dar el compuesto del título (5,2 g, 95%) como un líquido amarillo, que se utilizó sin más purificación. LCMS (Método 1, ESI) 273,00 [MH]⁺, RT 1,86 minutos.

15 Intermedio 18

(3S)-3-[[N'-terc-Butoxicarbonilo-N-({1-[terc-butil(dimetil)sililoxi]-ciclopropil}metil)carbamimidoil]amino]-3-(2-cloro-3-nitrofenil)butanoato de metilo

- 20 Se preparó a partir del Intermedio 17 (1,70 g, 5,45 mmoles) y del Intermedio 15 (2,58 g, 6,54 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 7. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en n-hexanos) para producir el compuesto del título (3,00 g, 46%) como un sólido amarillo. LCMS (Método 1, ESI) 599,25 [MH]⁺, RT 2,55 minutos.

Intermedio 19

(NZ)-N-[(6S)-6-(2-cloro-3-nitrofenil)-6-metil-4-oxo-3-({1-[terc-butil-(dimetil)sililoxi]ciclopropil}metil)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó a partir del Intermedio 18 (3,0 g, 4,9 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el intermedio 8. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en n-hexanos) para producir el compuesto del título (2,40 g, 82%) como un sólido amarillo. LCMS (Método 1, ESI) 567,15 [MH]⁺, RT 2,61 minutos.

Intermedio 20

- 30 N-(Tetrahidropiran-4-ilmetilcarbamotioil)carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de N,N'-Bis-terc-butoxicarboniltiurea (10,0 g, 36,2 mmoles) y tetrahidropiran-4-ilmetanamina (5 g, 43,47 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 6. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 15-20% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título (7,8 g, 78%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 2, ESI) 275,0 [MH]⁺, RT 3,20 minutos.

35 Intermedio 21

N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 40 A una disolución del Intermedio 5 (4,0 g, 10,6 mmoles) y del Intermedio 20 (3,49 g, 12,7 mmoles) en DMF (30 mL) se añadieron EDC.HCl (2,65 g, 13,8 mmoles) y DIPEA (4,64 mL, 26,6 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con agua fría (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 20-25% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título (3,2 g, 52%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 2, ESI) 585,3 [MH]⁺, 3,56 minutos.

45 Intermedio 22

N-(Tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título fue preparado a partir de N,N'-bis-terc-butoxicarboniltiurea (17,5 g, 63,4 mmoles) y tetrahidrofuran-3-amina (6,62 g, 76,1 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 6. El material

bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 30% de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (mezcla racémica) (7,0 g, 44%) como un sólido blanquecino.

Intermedio 23

5 (3S)-3-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-3-[[N'-terc-butoxicarbonilo-N-(tetrahidrofuran-3-il)carbamimidol]amino]butanoato de metilo

Se preparó a partir del Intermedio 5 (8,0 g, 21,3 mmoles) y del Intermedio 22 (6,29 g, 25,6 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 7. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 30% de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (mezcla diastereómera) (4 g, impuro, mezcla con el Intermedio 24) como un líquido rojo espeso, que se utilizó sin más purificación.

10 Intermedio 24

N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidrofuran-3-il)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 23 (4,0 g, 6,8 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 8 para dar el compuesto del título (mezcla diastereómera) (3,4 g, 89%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 2, ESI) 557,3 [MH]⁺, RT 3,79 minutos.

15 Intermedio 25

N-[(3-Hidroxi-3-metilciclobutil)carbamotioil]carbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de N,N'-bis-terc-butoxicarboniltiourea (10 g, 36,2 mmoles) y 3-amino-1-metilciclobutanol (4,4 g, 43,5 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 6. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 30%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (mezcla racémica) (5,5 g, 58%) como un sólido marrón. LCMS (Método 2, ESI) 261,2 [MH]⁺, RT 2,99 minutos.

Intermedio 26

25 (3S)-3-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-3-[[N'-terc-butoxicarbonil-N-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamimidol]amino]butanoato de metilo

Se preparó a partir del Intermedio 5 (5,0 g, 13,3 mmoles) y del Intermedio 25 (4,16 g, 15,9 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 7. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL), luego se lavó con agua y salmuera. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (mezcla bruta impura con el Intermedio 27), que se utilizó sin más purificación.

30 Intermedio 27

N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero sin)

35 Se preparó a partir del Intermedio 26 (8,0 g) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 8. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 10-50%/hexano) para proporcionar, como primer isómero eluido, el compuesto del título (2,5 g, 33% después de dos etapas) como un sólido blanquecino. La configuración sin entre el grupo hidroxilo y el amino se confirmó mediante espectroscopia NOE. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,31 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J 8 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 6H), 7,19-7,17 (d, J 8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,61-3,57 (d, J 17 Hz, 1H), 3,19-3,15 (d, J 17 Hz, 1H), 2,24-2,09 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,14 (s, 3H). LCMS (Método 2, ESI) 571,1 [MH]⁺, RT 3,69 minutos.

40 Intermedio 28

N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

45 A una disolución del Intermedio 8 (8,0 g, 14,0 mmoles) en metanol (100 mL) se añadió Pd al 10%/C (800 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo la presión de un globo de hidrógeno a rt durante 30 minutos, luego se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 30%/hexano) para producir el compuesto del título (5,5 g, 89%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 10,53 (br s, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 6,75 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J 7,83 Hz, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,97 (dd, J 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J 11,2, 4,40 Hz, 1H), 3,67 (dd, J 16,1, 1,5 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 2,81 (d, J 16,63 Hz, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,47-1,50 (m, 1H), 1,09-1,13 (m, 1H). LCMS (Método 1, ESI) 437,20 [MH]⁺, RT 2,08 minutos.

Intermedio 29

N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-ciclohexil-4-metil-6-oxohexahidro-pirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 11 (2 g, 3,6 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 28. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 15%/hexano) para producir el compuesto del título (1,4 g, 89%) como un sólido blanco. LCMS (Método 2, ESI) 434,9 [MH]⁺, RT 3,82 minutos.

Intermedio 30

N-[(6S)-6-(3-Amino-2-clorofenil)-6-metil-4-oxo-3-({1-[terc-butil-(dimetil)sililoxi]ciclopropil}metil)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 19 (2,40 g, 4,1 mmoles) en MeOH (30 mL) se añadieron formiato de amonio (1,28 g, 20,2 mmoles) y Zn (1,31 g, 20,2 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para producir el compuesto del título (1,90 g, 87%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 10,52 (br s, 1H), 7,04 (t, J 8,1 Hz, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 4,38 (d, J 13,7 Hz, 1H), 4,19 (br s, 2H), 4,03 (d, J 13,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J 16,1 Hz, 1H), 2,81 (d, J 16,1 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 0,77 (s, 9H), 0,53-0,56 (m, 1H), 0,37-0,46 (m, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H). LCMS (Método 1, ESI) 537,7 [MH]⁺, RT 2,653 minutos.

Intermedio 31

N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il-metil)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 21 (2,2 g, 3,7 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 28. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 30% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título (1,4 g, 82%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,44 (s, 1H), 6,97 (t, J 7,8 Hz, 1H), 6,77-6,75 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,50-6,48 (d, J 7,3 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,73-3,49 (m, 5H), 3,14-3,10 (d, J 16,4 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,52-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,93-0,88 (m, 4H). LCMS (Método 2, ESI) 450,7 [MH]⁺, RT 3,36 minutos.

Intermedios 32 & 33

N-[(1S,4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidrofuran-3-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo y N-[(1R,4S)-4-(3-amino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidrofurano-3-il)hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo

Se prepararon a partir del Intermedio 24 (5,4 g, 9,7 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 28. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 40%/hexano) para proporcionar un sólido blanquecino (mezcla diastereómera) (3,7 g, 92%). La mezcla diastereómera se separó por HPLC quiral preparativa para dar los compuestos del título como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta es desconocida.

La separación de los estereoisómeros se realizó mediante HPLC preparativa de Agilent utilizando las siguientes condiciones:

Columna:	Chiralpak IC (21,0 x 250 mm), 5 μ m
Fase móvil:	n-hexano/etanol/isopropilamina (80:20:0,1)
Caudal:	21,0 mL/minuto
Tiempo de ejecución:	20 minutos
Longitud de onda:	242 nm
Solubilidad:	metanol
	Condiciones analíticas
Columna:	Chiralpak IC (4,6 x 250 mm), 5 μ m
Fase móvil:	n-hexano/etanol/isopropilamina (80:20:0,1)

Caudal: 1,0 mL/minuto

Tiempo de ejecución: 25 minutos

Longitud de onda: 242 nm

Solubilidad: metanol

Datos analíticos del isómero que eluye en primer lugar (Pico 1):

5 δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,44 (s, 1H), 7,03-6,99 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,79-6,78 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,47-6,45 (d, J 7,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,23 (m, 1H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15-3,11 (d, J 16,1 Hz, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS (Método 2, ESI) 423,2 [MH]⁺, RT 3,38 minutos.

Datos analíticos del que eluye en segundo lugar (Pico 2):

δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,45 (s, 1H), 7,03-6,99 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,79-6,78 (d, J 7,5 Hz, 1H), 6,49-6,47 (d, J 7,2 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,18-5,14 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,14-3,10 (d, J 16,32 Hz, 1H), 1,73 (s, 5H), 1,43 (s, 9H). LCMS (Método 2, ESI) 423,1 [MH]⁺, RT 3,35 minutos.

10 Intermedio 34

N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero sin)

15 Se preparó a partir del Intermedio 27 (2,3 g, 4,0 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 28. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trituró con pentano para producir el compuesto del título (1,47 g, 85%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,29 (s, 1H), 7,01 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,80-6,78 (d, J 7,4 Hz, 1H), 6,49-6,48 (d, J 7,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,53-3,48 (d, J 16,8 Hz, 1H), 3,10-3,06 (d, J 16,6 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,14 (s, 3H). LCMS (Método 2, ESI) 437,0 [MH]⁺, RT 3,14 minutos.

Intermedios 35 a 47 (Método General 1)

20 A una disolución del intermedio de anilina apropiado (1 equiv.) en DCM (0,06 mol/L) se añadieron el ácido arilborónico apropiado (2 equiv.), acetato de cobre (II) (3 equiv.) y trietilamina (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 h, luego se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (60 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó para dar los Intermedios 35 a 47 como se indica en la siguiente Tabla.

Int.	Anilina	Ácido arilborónico	Producto	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (Método 1)
35	30	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-1-({1-[terc-butil-(dimetil)sililoxi]ciclopropil}-metil)-4-metil-6-oxohexa-hidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,76	613,50
36	28	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo	2,34	513,30
37	31	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,37	527,25
38	29	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-1-ciclohexil-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo	2,63	511,00
39	32	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-[(3S o 3R*)-tetrahidrofurano-3-il]-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,37	499,20

40	33	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-[(3S o 3R*)-tetrahydrofurano-3-il]-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,38	499,00
41	28	Ácido (3-clorofenil)-borónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-(3-cloroanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,47	547,20
42	28	Ácido m-tolilborónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-(3-metilanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo	2,58	527,70
43	28	Ácido (3-cianofenil)-borónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-(3-cianoanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,41	538,75
44	28	Ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-(4-fluoro-3-metilanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo	2,44	545,20
45	28	Ácido [4-(trifluorometil)-fenil]borónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-[4-(trifluorometil)anilino]fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo	2,43	581,20
46	28	Ácido (4-fluorofenil)-borónico	N-[(4S)-4-[2-cloro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo	2,37	531,20
47	34	Ácido fenilborónico	N-[(4S)-4-(3-anilino-2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo	2,34	513,25

Intermedio 48

N-[(4S)-4-(3-Anilino-2-clorofenil)-1-[(1-hidrox ciclopropil)metil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

- 5 A una disolución del Intermedio 35 (0,15 g, 0,24 mmoles) en THF (2 mL) se añadió una disolución de TBAF en THF (1 M, 0,24 mL, 0,24 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). La capa orgánica se separó, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (Método 1, ESI) 499,35 [MH]⁺, RT 2,33 minutos.

Intermedio 49

N-[(4S)-4-[2-Cloro-3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 15 A una disolución del Intermedio 28 (0,30 g, 0,69 mmoles) en tolueno (10 mL) se añadieron 5-bromo-2-metilpiridina (0,18 g, 1,03 mmoles) y K₃PO₄ (0,44 g, 2,06 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos, luego se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,03 g, 0,03 mmoles) y XPhos (0,07 g, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10-60% en hexanos), luego HPLC preparativa, para producir el compuesto del título (0,028 g, 7%) como un sólido blanquecino. LCMS (Método 1, ESI) 528,1 [MH]⁺, 2,06 minutos.

20

Intermedio 50

1-Bromo-4-(difluorometoxi)benceno

5 A una disolución de 4-bromofenol (2,50 g, 14,5 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se le añadió una disolución de KOH (16,2 g, 289 mmoles) en H₂O (20 mL), y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (10,3 mL, 57,8 mmoles), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, luego se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (3 × 200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 2-5% en hexanos) para producir el compuesto del título (2,00 g, 62%) como un aceite incoloro. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 6,46 (t, J 72 Hz, 1H), 7,00 (d, J 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J 8,8 Hz, 2H).

10 **Intermedio 51**

(NE)-N-[(4S)-4-(2-Cloro-3-yodofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

15 A una disolución del Intermedio 28 (1,00 g, 2,29 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se añadió nitrito de terc-butilo (0,41 mL, 3,43 mmoles) a 0 °C, seguido de la adición de CuI (0,65 g, 3,43 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 25% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,38 g, 26%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,07 (d, J 12,7 Hz, 1H), 1,47 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,51-2,67 (m, 2H), 2,82 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,29-3,46 (m, 2H), 3,69 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 6,94 (t, J 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J 7,3 Hz, 1H), 10,58 (br s, 1H). EM (ESI, método 1) 548,3 [M+H]⁺, RT 2,29 minutos.

Intermedio 52

3-Bromo-6-metilpiridina-2-carbonitrilo

25 A una disolución de 5-bromo-2-metilpiridina (1,00 g, 5,81 mmoles) en CHCl₃ (15 mL) se añadió mCPBA (1,10 g, 6,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se lavó con disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (50 mL) y se extrajo con DCM (2 × 40 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El sólido de color amarillo pálido resultante se volvió a disolver en acetonitrilo (28 mL) a temperatura ambiente, luego se añadieron cianuro de trimetilsililo (2,24 mL, 17,9 mmoles) y trimetilamina (1,10 mL, 13,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,7 g, 66%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2,58 (s, 3H), 7,26 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J 8,4 Hz, 1H).

Intermedio 53

3-Bromoquinolina-4-carbonitrilo

35 Se preparó a partir de 3-bromoquinolina de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 52 para dar el compuesto del título (0,30 g, 69%) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,68-7,78 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,52 (s, 1H).

Intermedio 54

3-Bromo-2-(difluorometoxi)-6-metilpiridina

40 A una disolución de 3-bromo-6-metilpiridin-2-ol (0,50 g, 2,66 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) a 0 °C se añadió en porciones NaH (60%, 0,32 g, 7,98 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,41 mL, 4,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se vertió en H₂O helada (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL) y se separó, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,52 g, 79%) como un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 2,41 (s, 3H), 7,10 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J 7,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J 7,8 Hz, 1H).

Intermedio 55

4-Bromo-1-(difluorometoxi)isoquinolina

50 Se preparó a partir de 4-bromoisoquinolin-1-ol (0,3 g, 1,34 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 54 para dar el compuesto del título (0,21 g, 57%) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 7,85-7,90 (m, 2H), 8,02-8,13 (m, 2H), 8,22 (d, J 8,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H).

Intermedio 56

4-Bromo-3-(difluorometoxi)benzonitrilo

Se preparó a partir de 4-bromo-3-hidroxibenzonitrilo (0,5 g, 2,53 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 50 para dar el compuesto del título (0,4 g, 64%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,35 (t, J 72 Hz, 1H), 7,66 (dd, J 8.2, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (d, J 7,98 Hz, 1H).

Intermedio 57

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarboniilamino)-2-clorofenilo]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-3-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de tetrahidropiran-3-amina (5,56 g, 19,8 mmoles) de acuerdo con la secuencia de métodos descritos para el Intermedio 6, el Intermedio 7 y el Intermedio 8 para dar el compuesto del título (2,2 g, 28%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (las señales para los isómeros están en cursiva) 1,51, 1,52 (s, 9H), 1,79, 1,80 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,79 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,79-3,81 (m, 1H), 3,94 (t, J 10,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J 10,5 Hz, 1H), 4,72-4,84 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,17, 8,19 (s, 1H), 10,50, 10,52 (s, 1H) (2H combinados con el pico del disolvente). EM (ESI, método 1) 571,45 [M+H]⁺, RT 2,31 minutos.

Intermedio 58

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-3-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 57 (2,20 g, 3,77 mmoles) en MeOH (50 mL) a 0 °C se añadió Pd al 10%/C (0,48 g, 4,52 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo H₂ (1 atm), luego se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título (1,5 g, 91%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (las señales para los isómeros están en cursiva) 1,54, 1,55 (s, 9H), 1,83, 1,84 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,79 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,74 (dd, J 10,27, 2,93 Hz, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,98 (t, J 10,51 Hz, 1H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,78-4,88 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 10,48, 10,51 (br s, 1H). EM (ESI, método 1) 437,2 [M+H]⁺, RT 2,14 minutos.

Intermedios 59 y 60

(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-[(3R*)-tetrahidropiran-3-il]hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómeros 1 & 2)

A una disolución del Intermedio 58 (0,80 g, 1,83 mmoles) en DCM (15 mL) se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (0,51 g, 3,65 mmoles), acetato de cobre (II) (1,00 g, 5,48 mmoles) y trietilamina (0,76 mL, 5,48 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 h, luego se diluyó con H₂O (150 mL) y se extrajo con DCM (2 × 200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (150 mL) y salmuera (160 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa, seguido de purificación mediante SFC quiral, para producir los compuestos del título (pico 1 diastereómero 0,190 g; pico 2 diastereómero 0,150 g) como sólidos blanquecinos. Intermedio 59 (Pico 1): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,56 (s, 9H), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,50 (dd, J 12,47, 4,1 Hz, 1H), 2,83 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,72 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 4,00 (t, J 10,5 Hz, 1H), 4,81-4,91 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,74 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H), 10,56 (s, 1H). EM (ESI, método 1) 531,30 [M+H]⁺, RT 2,37 minutos. Intermedio 60 (Pico 2): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,32-1,35 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,61 (s, 1H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,83 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,85 (dd, J 11,00, 3,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J 10,5 Hz, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 2H), 10,53 (s, 1H). EM (ESI, método 1) 531,25 [M+H]⁺, RT 2,36 minutos.

Intermedio 61

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarboniilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-il)-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 5 (1,00 g, 2,42 mmoles) en DMF (20 mL) se añadieron Intermedio 101 (0,66 g, 2,18 mmoles), EDC.HCl (0,69 g, 3,63 mmoles) y DIPEA (0,85 mL, 4,84 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se inactivó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 80% en n-hexanos). Una alícuota del sólido blanquecino resultante (1,0 g) se volvió a disolver en THF (15 mL) y se añadió terc-butoxido de potasio (0,33 g, 2,92 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La

capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 80% en n-hexanos) para dar el compuesto del título (0,81 g) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,53 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,47-2,55 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,82 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J 2,9 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,88 (t, J 8,56 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 7H), 8,22 (d, J 8,31 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H). EM (ESI, Método 1) m/e 583,25 [M+H]⁺, RT 2,22 minutos.

Intermedio 62

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-(2-oxaespíro[3.3]heptan-6-il)-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 10 Se preparó a partir del Intermedio 61 (0,80 g, 1,35 mmoles) de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,60 g, 97%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,54 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,80 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,17-4,26 (s, 2H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,68 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J 7,82 Hz, 1H), 7,04 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,48 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 449,15 [M+H]⁺, RT 1,93 minutos.

15 Intermedio 63

N-(7-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilcarbamoil)carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de 7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-amina (1,00 g, 8,84 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (0,45 g, 14%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 273,1 [M+H]⁺, RT 1,89 minutos.

20 Intermedio 64

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-(7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó a partir del Intermedio 63 (0,43 g, 1,20 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título (0,86 g, 85%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 583,2 [M+H]⁺, RT 2,31 minutos.

Intermedio 65

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-(7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 30 Se preparó a partir del Intermedio 64 (0,80 g, 1,23 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,58 g, 100%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 449,2 [M+H]⁺, RT 2,00 minutos.

Intermedio 66

(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-4-metil-1-[(1R,2S,4S o 1S,2R,4R)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-oxo-hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

- 35 Se preparó a partir del Intermedio 65 (0,60 g, 1,27 mmoles) de acuerdo con el método general 1 seguido de purificación por SFC. La separación de los diastereómeros se logró utilizando una columna Chiralpak IG (250 × 4,6 mm, 5 μ m; caudal de 3 mL/minuto; fase móvil A CO₂; fase móvil B NH₃ al 0,1% en metanol; gradiente de elución de 90% A a 50% A durante 9 minutos). Se recolectó el primer pico para obtener el compuesto del título. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,90-1,00 (m, 2H), 1,37-1,47 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,87 (d, J 17,1 Hz, 1H), 3,63 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 4,40 (t, J 4,40 Hz, 1H), 5,11-5,17 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,82 (d, J 7,34 Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 6H), 10,55 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 543,2 [M+H]⁺, RT 2,36 minutos.

40 Intermedio 67

N-[(3-Metiloxetan-3-il)metilcarbamoil]carbamato de terc-butilo

- 45 Se preparó a partir de (3-metiloxetan-3-il)metanamina (7,11 g, 24,7 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (1,80 g, 25%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 261,0 [M+H]⁺, RT 1,79 minutos.

Intermedio 68

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 67 (1,50 g, 3,63 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título (0,90 g, 41%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 571,3 [M+H]⁺, RT 2,10 minutos.

Intermedio 69

- 5 (NE)-N-((4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-[(3-metiloxetan-3-il)-metil]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden)carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 68 (0,90 g, 1,50 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,35 g, 50%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,49 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 2,80 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,54 (d, J 6,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J 5,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,00 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,47 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 437,1 [M+H]⁺, RT 2,72 minutos.

Intermedio 70

N-(3-Etilidenciclobutil)carbamato de terc-butilo

15 A una disolución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (4,51 g, 12,1 mmoles) en THF (40 mL) a -78 °C se añadió KHMDS (disolución 1 M en THF, 12,1 mL, 12,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota N-(3-oxociclobutil)carbamato de terc-butilo (1,50 g, 8,10 mmoles) en THF (20 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con salmuera saturada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,62 g, 39%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,37 (s, 9H), 1,45 (d, J 6.8 Hz, 3H), 2,72-2,87 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 5,13-5,16 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H).

Intermedio 71

N-(2-Metil-1-oxaespiro[2.3]hexan-5-il)carbamato de terc-butilo

25 A una disolución del Intermedio 70 (1,50 g, 7,60 mmoles) en DCM (80 mL) a 0 °C se añadió mCPBA (2,62 g, 15,20 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se inactivó con salmuera saturada (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó, luego se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para producir el compuesto del título (1,1 g, 62%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 213 [M+H]⁺, RT 1,30 minutos.

Intermedio 72

N-(3-Etil-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo

35 A una disolución del Intermedio 71 (0,85 g, 3,64 mmoles) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en THF, 5,46 mL, 5,46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (20 mL) y se separó, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,71 g, 91%) como una goma marrón. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,93 (t, J 7,6 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,59 (q, J 6,8 Hz, 2H), 1,90 (q, J 6,8 Hz, 2H), 2,51-2,55 (m, 3H), 3,70 (br s, 1H), 4,77 (br s, 1H).

Intermedio 73

Hidrocloreto de 3-amino-1-etil-ciclobutanol

45 A una disolución del Intermedio 72 (0,71 g, 3,30 mmoles) en MeOH (15 mL) a 0 °C se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,30 mL, 13,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se lavó con éter dietílico (250 mL) y hexano (250 mL), luego se secó para proporcionar el compuesto del título (0,48 g, 96%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,75-0,82 (m, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 2,05-2,50 (m, 3H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 1H), 8,70 (br s, 3H).

Intermedio 74

N-[(3-Etil-3-hidroxiciclobutil)carbamotioil]carbamato de terc-butilo

50 A una disolución de N-(terc-butoxicarbonilcarbamotioil)carbamato de terc-butilo (0,71 g, 2,58 mmoles) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió NaH al 60% (0,38 g, 9,50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se

añadió gota a gota TFAA (0,67 mL, 4,75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una disolución del Intermedio 73 (0,48 g, 3,17 mmoles) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se separó, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10-20% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,46 g, 48%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,90-0,98 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 3H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,52-2,71 (m, 2H), 4,11-4,81 (m, 2H), 7,91-7,94 (m, 1H), 9,79-9,86 (m, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 274 [M+H]⁺, RT 1,92 minutos.

Intermedios 75 y 76

- 10 (NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómeros trans y cis)

Se prepararon a partir del Intermedio 74 (1,50 g, 3,63 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar los compuestos del título (Pico 1: 0,2 g, 40%; y Pico 2: 0,18 g, 30%) como sólidos blanquecinos.

- 15 Intermedio 75 (Pico 1, isómero trans): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,14 (t, J 7,6 Hz, 3H), 1,36-1,43 (m, 11H), 1,75 (s, 3H), 2,12-2,49 (m, 4H), 3,18 (d, J 16,4 Hz 1H), 3,59 (d, J 16,8 Hz, 1H), 4,01-4,19 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,18 (d, J 7,6 Hz 1H), 7,32-7,36 (m, 6H), 7,58 (d, J 7,2 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 585,25 [M+H]⁺, RT 2,20 minutos.

- 20 Intermedio 76 (Pico 2, isómero cis): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,14 (t, J 7,6 Hz, 3H), 1,38-1,42 (m, 11H), 1,73 (s, 3H), 1,81-2,40 (m, 4H), 3,15 (d, J 16,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J 16,8 Hz, 1H), 4,02 (q, J 7,2 Hz 1H), 4,56 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,16 (d, J 7,6 Hz 1H), 7,32-7,39 (m, 6H), 7,56 (d, J 8,0 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,32 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 585,25 [M+H]⁺, RT 2,14 minutos.

Intermedio 77

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero trans)

- 25 A una disolución del Intermedio 75 (0,18 g, 0,32 mmoles) en MeOH (10 mL) a 0 °C se añadió Pd al 10% sobre carbono (0,05 g, 0,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo presión de H₂, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,082 g, 67%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,69 (t, J 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 11H), 1,59 (s, 3H), 1,85-2,39 (m, 4H), 3,07 (d, J 16,0 Hz, 1H), 3,48 (d, J 15,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,99-5,08 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 6,47 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J 7,6 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 451,2 [M+H]⁺, RT 1,93 minutos.

Intermedio 78

- 35 (NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero cis)

- 40 Se preparó a partir del Intermedio 76 (0,20 g, 0,32 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 77 para dar el compuesto del título (0,133 g, 90%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,78 (t, J 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,42 (m, 11H), 1,58 (s, 3H), 2,06-2,32 (m, 4H), 3,10 (d, J 16,8 Hz, 1H), 3,51 (d, J 16,4 Hz, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 6,49 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J 8,0 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 451 [M+H]⁺, RT 1,85 minutos.

Intermedio 79

rac-(2S,4S)-2-Metiltetrahidropiran-4-amina

- 45 A una disolución agitada de 2-metiltetrahidropiran-4-ona (10,0 g, 87,6 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadieron bencilamina (14,3 mL, 131,4 mmoles) y ácido acético (0,25 mL, 4,38 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, luego se añadió cianoborohidruro de sodio (8,27 g, 131,4 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, eluyendo con EtOAc al 30-100%/hexano). El líquido marrón pálido resultante se disolvió en MeOH (100 mL) y se añadió Pd/C al 10% (10,0 g) en un recipiente de agitación Parr. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h, luego se pasó a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH al 10% en DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,0 g, 71%) como un líquido marrón. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 3,81-3,77 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,32-1,86 (br s, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 4H), 0,86 (q, J 12,3 Hz, 1H).

Intermedio 80

N-[[rac-(2S,4S)-2-Metiltetrahidropiran-4-il]carbamotioil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 79 (3,16 g, 11,46 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (2,1 g, 60%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,61 (s, 1H), 9,69 (d, J 7,5 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,86 (dd, J 1,9, 10,8 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,01 (d, J 10,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 1H), 1,10 (d, J 6,12 Hz, 3H).

Intermedio 81

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]-carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 80 (2,0 g, 5,3 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,51 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,58 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 6H), 7,17 (d, J 8,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,82 (dd, J 2,8, 11,6, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,58 (dd, J 2,8, 16,4 Hz, 1H), 3,29-3,17 (m, 3H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,07 (d, J 9,3 Hz, 2H), 1,05 (d, J 17,6 Hz, 2H).

Intermedios 82 y 83

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-[(2S*,4S*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómeros 1 y 2)

Se prepararon a partir del Intermedio 81 (1,5 g, 2,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28. La mezcla racémica resultante se separó mediante purificación por HPLC quiral (condiciones de HPLC quiral: columna: Chiralpak IC (250 × 20 mm) 5 μ m; fase móvil: hexano/EtOH/DEA: 80/20/0,1 (v/v/v); caudal: 18 mL/minuto; UV: 242 nm; tiempo de ejecución: 15 minutos) para lograr los compuestos del título (diastereómero Pico 1 0,505 g; y diastereómero Pico 2 0,523 g) como sólidos blanquecinos.

Intermedio 82 (Pico 1): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,47 (s, 1H), 7,01 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J 7,7 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,66-4,63 (m, 1H), 3,83 (dd, J 4,1, 11,3 Hz, 1H), 3,50 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,11 (d, J 16,2 Hz, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,30 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,99 (d, J 6,0 Hz, 3H). LCMS (ESI, Método 5) m/e 451 [M+H]⁺, RT 1,53 minutos.

Intermedio 83 (Pico 2): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,47 (s, 1H), 7,00 (t, J 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J 7,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,75 (dd, J 4,5, 11,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J 16,3 Hz, 1H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,11 (d, J 16,2 Hz, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,44 (br s, 10H), 1,06 (d, J 6,0 Hz, 3H), 0,85 (d, J 7,0 Hz, 1H). LCMS (ESI, Método 5) m/e 451 [M+H]⁺, RT 1,56 minutos.

Intermedio 84

3-Bromo-6-(difluorometil)piridina-2-carbonitrilo

Se disolvió 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (400 mg, 1,92 mmoles) en cloroformo (16 mL) y se añadió mCPBA (398 mg, 2,31 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 8 h, luego se repartió entre una disolución acuosa de K₂CO₃ y DCM. La capa acuosa se separó y se lavó con más DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se volvió a disolver en acetonitrilo (20 mL), luego se añadieron cianuro de trimetilsililo (1,1 mL, 8,9 mmoles) y trietilamina (0,933 mL, 6,7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20% en hexano) para producir el compuesto del título (135 mg, 26%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,22 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J 53 Hz, 1H).

Intermedio 85

1-Bromo-4-fluoro-2-(metilsulfonyl)benceno

Se disolvió 1-bromo-4-fluoro-2-(metilsulfonyl)benceno (250 mg, 1,13 mmoles) en DCM (15 mL) y se añadió en porciones mCPBA (390 mg, 2,26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se filtró la suspensión resultante. El filtrado se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃, luego con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se eliminó el disolvente. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10% en hexano) para producir el compuesto del título (235 mg, 83%) como un sólido blanquecino.

Intermedio 86

N-[(3-Oxociclobutil)carbamotioil]carbamato de terc-butilo

A una disolución de N,N'-bis-terc-butoxicarboniltiurea (3,33 g, 11,8 mmoles) en THF (40 mL) a 0 °C se añadió NaH al 60% (1,78 g, 44,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se añadió TFAA (2,71 mL, 19,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 1 h, luego se añadió una disolución de hidrocloreto de 3-aminociclobutan-1-ona (2,00 g, 14,8 mmoles) en DMF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se separó, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10-20% en hexanos) para producir el compuesto del título (2,2 g, 53%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,54 (s, 9H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 2H), 4,76-4,82 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 10,07 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 245 [M+H]⁺, RT 1,85 minutos.

Intermedio 87

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-6-oxo-1-(3-oxociclobutil)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 86 (2,0 g, 5,3 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,55 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,90 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,70 (dd, J 16,1, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,49-5,62 (m, 1H), 7,05 (dd, J 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 4H), 8,23 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H) (1H, sumergido en el pico de disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 455 [M+H]⁺, RT 2,14 minutos.

Intermedio 88

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(3-hidroxi-3-isopropilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero cis)

A una disolución del Intermedio 87 (0,8 g, 1,41 mmoles) en THF seco (25 mL) a -78 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2 M en THF, 7,03 mL, 14,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,125 g, 15%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,90 (d, J 6,8 Hz, 6H), 1,55 (s, 9H), 1,85 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 3H), 2,88 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,02 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 7H), 8,21 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 599 [M+H]⁺, RT 2,44 minutos.

INTERMEDIO 89

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-3-isopropil-ciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero cis)

Se preparó a partir del Intermedio 88 (0,12 g, 0,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,065 g, 69%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,77-0,80 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,52 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 2,20-2,36 (m, 4H), 3,12 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,49 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 10,36 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 465 [M+H]⁺, RT 2,08 minutos.

Intermedio 90

N-[(4,4-Difluorociclohexil)carbamotioil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de 4,4-difluorociclohexanamina (4,09 g, 14,8 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,50 (s, 9H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,84-2,01 (m, 2H), 2,05-2,24 (m, 4H), 4,30-4,44 (m, 1H), 7,87 (br s, 1H), 9,74 (d, J 3,9 Hz, 1H).

Intermedio 91

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 90 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,14 (d, J 12,7 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,65-1,70 (m, 3H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,98-2,14 (m, 2H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,84 (d, J 16,1

Hz, 1H), 3,65 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,04 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 4H), 8,21 (d, J 7,8 Hz, 1H), 10,60 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 606 [M+H]⁺, RT 2,35 minutos.

Intermedio 92

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 91 (1,90 g, 3,03 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (1,18 g, 83%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,15-1,21 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,62-1,70 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 2,00-2,02 (m, 1H), 2,08-2,11 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,66 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 6,68 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 10,55 (br s, 1H) (ambos protones intercambiables de -NH₂ no observados como consecuencia de la humedad en el disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 471,2 [M+H]⁺, RT 2,12 minutos.

Intermedio 93

rac-(2R,4S)-2-Metiltetrahidropiran-4-amina

Aislado como segundo producto de la reacción descrita para el Intermedio 79. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 3,81-3,76 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,20 (br s, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,00 (d, J 6,3 Hz, 3H).

Intermedio 94

N-[(2,2-Dimetiltetrahidropiran-4-il)carbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina (2,00 g, 15,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (2,2 g, 45%) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,27 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,52-1,56 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,55-4,68 (m, 1H), 7,83 (br s, 1H), 9,57 (d, J 5,9 Hz, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 233 [M+H-56]⁺, RT 1,98 minutos.

Intermedio 95

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 94 (2,30 g, 5,56 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros) (1,8 g, 98%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 600 [M+H]⁺, RT 2,25 y 2,26 minutos.

Intermedios 96 y 97

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-[(4S*)-2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il]-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómeros 1 y 2)

A una disolución del Intermedio 95 (1,80 g, 2,9 mmoles) en MeOH (25 mL) a 0 °C se añadió Pd al 10%/C (0,16 g, 1,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo presión de H₂, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH (150 mL). El filtrado se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para producir los compuestos del título (mezcla de diastereoisómeros) (1,3 g, 94%). Los diastereoisómeros individuales se aislaron mediante HPLC SFC quiral (columna: Diacel Chiralpak-IC, 250 mm × 4,6 mm, 5 μ m; fase móvil A: n-hexano + dietilamina al 0,1%; fase móvil B: etanol; caudal: 1,0 mL/ minuto; isocrático: 15% B).

Intermedio 96 (Pico 1): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,11 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,45 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,41 (t, J 12,4 Hz, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,80 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,98-5,06 (m, 1H), 6,70 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,49 (br s, 1H) (dos protones intercambiables no observados como consecuencia de humedad en el disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 465 [M+H]⁺, RT 2,09 minutos.

Intermedio 97 (Pico 2): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,10 (dd, J 12,2, 1,9 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,45 (d, J 12,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,39 (t, J 12,7 Hz, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,80 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 2H), 5,01-5,04 (m, 1H), 6,70 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,53 (br s, 1H) (dos protones intercambiables no observados como consecuencia de humedad en el disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 465 [M+H]⁺, RT 2,05 minutos.

Intermedio 98

N-[[3-Hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]carbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de 3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (5,00 g, 32,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (5,5 g, 50%) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,51 (s, 9H), 3,12-2,25 (m, 4H), 4,95-4,49 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H).

Intermedios 99 y 100

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamoil]carbamato de terc-butilo (isómeros cis y trans)

Se prepararon a partir del Intermedio 98 (5,50 g, 16,2 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 20-25% en hexanos) para producir los compuestos del título (isómero cis: 2,5 g, 13%; e isómero trans: 3,5 g, 18%) como sólidos blanquecinos. Intermedio 99 (isómero cis): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,53 (s, 9H), 1,85 (s, 3H), 2,73-2,93 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 1H), 3,77 (d, J 16,1 Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 5,06-5,14 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,98 (dd, J 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,33-7,46 (m, 6H), 8,22 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H) (no se observa un protón intercambiable como consecuencia de humedad en el disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 625 $[M+H]^+$, RT 2,32 minutos.

Intermedio 100 (isómero trans): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,52 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,82 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,99 (t, J 8,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,02 (d, J 7,82 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 6H), 8,22 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,40 (br s, 1H) (dos protones intercambiables sumergidos en el pico del disolvente). LCMS (ESI, Método 1) m/e 625 $[M+H]^+$, RT 2,24 minutos.

Intermedio 101

N-(2-Oxaespiro[3.3]heptan-6-ilcarbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-amina (1,00 g, 6,68 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (0,65 g, 32%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,48 (s, 9H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,95 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 273,2 $[M+H]^+$, RT 1,80 minutos.

Intermedio 102

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 93 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6, después intermedio 61, para dar el compuesto del título. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (las señales de los isómeros están en cursiva) 1,03-1,07 (m, 1H), 1,24, 1,29 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,45-1,47 (m, 1H), 1,54, 1,57 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 2H), 2,83 (d, J 16,1 Hz, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 1H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,05 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 3H), 8,21 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,53, 10,57 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 585,7 $[M+H]^+$, RT 2,28 minutos.

Intermedio 103

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 102 (1,50 g, 2,48 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (1,18 g, 83%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,24 (d, J 6,8 Hz, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,52-2,73 (m, 2H), 2,81 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 1H), 6,69 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 10,51 (d, J 17,1 Hz, 1H) (protones intercambiables de $-NH_2$ no observados). LCMS (ESI, Método 1) m/e 451,4 $[M+H]^+$, RT 2,03 minutos.

Intermedio 104

(NE)-N-[(4S)-4-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino]fenil)-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamoil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 103 y 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método General 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 594,1 $[M+H]^+$, RT 2,28 minutos.

Intermedio 105

(NE)-N-[(4S)-4-{2-Cloro-3-[(6-ciclopropilpiridin-3-il)amino]fenil}-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

- 5 Se preparó a partir del Intermedio 103 y 5-bromo-2-ciclopropilpiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en Método General 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 568,1 [M+H]⁺, RT 2,26 minutos.

Intermedio 106

(NE)-N-[(4S)-4-{2-Cloro-3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]fenil}-4-metil-1-[(2RS,4RS)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

- 10 Se preparó a partir del Intermedio 103 y 5-bromo-2-metilpiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en Método General 4 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 541,2 [M+H]⁺, RT 2,10 minutos.

Intermedio 107

- 15 (NE)-N-{(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-ciclobutil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno}carbamato de terc-butilo (isómero cis)

- 20 Se preparó a partir del Intermedio 99 (2,5 g, 3,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (1,6 g, 76%) como un sólido blanquecino. 1,43 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3 δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) ,13 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J 16,1 Hz, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,50 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 10,33 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 491,5 [M+H]⁺, RT 2,12 minutos.

Intermedio 108

(NE)-N-{(1(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-ciclobutil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden}carbamato de terc-butilo (isómero trans)

- 25 Se preparó a partir del Intermedio 100 (2,5 g, 3,78 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (1,6 g, 76%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,43 (s, 9H), 1,72 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 3,11 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,48 (d, J 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 10,29 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 491 [M+H]⁺, RT 2,07 minutos.

Intermedio 109

- 30 1,1,2,2-Tetrametil-1,2-etanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)cobalto(II)

- 35 Una disolución de 2,4-di-terc-butil-6-[(E)-{2-[(E)-(3,5-di-terc-butil-2-hidroxifenil)-metilenamino]-1,1,2-trimetilpropil}iminometil]fenol (1 g, 1,82 mmoles) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 10 minutos. Se añadió acetato de cobalto (II) (0,45 g, 1,82 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se decantó el disolvente y se concentró el residuo a vacío. El residuo bruto se lavó con éter dietílico (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 15%) como un sólido rojo.

Intermedio 110

N-(3-Ciano-3-metilciclobutil)carbamato de terc-butilo

- 40 A N-(3-metilciclobutil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 5,46 mmoles) en EtOH (12 mL) en atmósfera de argón se añadieron el Intermedio 109 (0,01 g, 0,11 mmoles), cianuro de toluenosulfonilo (1,48 g, 8,19 mmoles), hidroperóxido de terc-butilo (disolución 5,5 M en THF, 0,2 mL, 0,83 mmoles), fenilsilano (disolución 1 M en THF, 5,46 mL, 5,46 mmoles) y EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 3-7% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,93 g, 81%) como un aceite incoloro. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (s, 9H), 1,67-1,59 (m, 3H), 2,05-2,10 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 4,81-4,11 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H).

Intermedio 111

Hidrocloreto de 3-amino-1-metilciclobutanocarbonitrilo

- 50 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,28 mL, 13,1 mmoles) al Intermedio 110 (0,92 g, 4,3 mmoles) en MeOH (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se concentró a vacío. El residuo

bruto se lavó con éter dietílico (250 mL) y hexano (250 mL), luego se secó para proporcionar el compuesto del título (0,72 g) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,12-1,19 (m, 3H), 2,84-2,61 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 3,90-3,45 (br s, 1H), 8,37 (br s, 3H).

Intermedio 112

5 N-[(3-Ciano-3-metilciclobutil)carbamotioil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 111 (1,14 g, 4,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (0,56 g, 41%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,51 (s, 9H), 1,67-1,59 (m, 3H), 2,05-2,10 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 4,81-4,11 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H).

Intermedios 113 y 114

10 (NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-1-(3-ciano-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómeros cis y trans)

Se prepararon a partir del Intermedio 112 (0,68 g, 1,65 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar los compuestos del título (diastereómeros separados) después de la purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución con EtOAc al 25-45% en hexanos).

15 Intermedio 113 (isómero trans): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,68 (d, J 16,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 5H), 7,42 (d, J 5,8 Hz, 2H), 8,23 (d, J 8,3 Hz, 1H), 10,47 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 580,6 $[M+H]^+$, RT 2,32 minutos.

20 Intermedio 114 (isómero cis): δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,86 (s, 3H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,87(s, 1H), 3,51(s, 1H), 3,69 (d, J 16,6 Hz, 1H), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,05 (dd, J 8,07, 1,22 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H), 8,25 (d, J 7,83 Hz, 1H), 10,49 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 580,6 $[M+H]^+$, RT 2,28 minutos.

Intermedio 115

25 (NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-ciano-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo (isómero cis)

Se preparó a partir del Intermedio 114 (0,15 g, 0,23 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,11 g, 85%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,49 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,86 (s, 3H), 2,40-2,52 (m, 2H), 2,55 (d, J 8,3 Hz, 2H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,81 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,25 (s, J 17,6 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 4,76-4,85 (m, 1H), 6,70 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,41 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 446,1 $[M+H]^+$, RT 2,11 minutos.

Intermedio 116

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1-(3-ciano-3-metilciclobutil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]carbamato (isómero trans) de terc-butilo

35 Se preparó a partir del Intermedio 113 (0,35 g, 0,58 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,27 g, 99%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,85 (s, 3H), 2,58-2,73 (m, 3H), 2,78-2,84 (m, 4H), 3,67-3,73 (m, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,66 (d, J 7,8 Hz, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,04 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,41 (br s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 446,1 $[M+H]^+$, RT 2,16 minutos.

Intermedio 117

40 3-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina

45 A una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,25 mL, 4,20 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió en porciones NaH (0,15 g, 6,31 mmoles) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 3,6-dibromopiridazina (0,50 g, 2,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,30 g, 50%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 4,92 (q, J 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J 8,8 Hz, 1H).

Intermedio 118

50 5-Bromo-2-(2,2-difluoroetoxi)piridina

A una disolución de 2,2-difluoroetanol (0,64 g, 7,84 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió NaH (0,08 g, 3,38 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h, luego se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo
 5 bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 5% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,20 g, 19%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 4,58 (t, J 12,5 Hz, 2H), 6,39 (t, J 70 Hz, 1H), 6,92-6,98 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,92-8,01 (d, J 7,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H). LCMS (ESI, Método 1) m/e 238 [M+H]⁺, RT 2,11 minutos.

Intermedio 119

10 N-[[rac-(1S,5R)-8-Oxabiciclo[3.2.1]octan-3-il]carbamotioil]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir de rac-(1S,5R)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (0,9 g, 7,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 6 para dar el compuesto del título (0,95 g, 39%) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,46 (s, 9H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,02 (d, J 5,3 Hz, 1H), 2,05 (d, J 5,3 Hz, 1H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,62-4,74 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 9,52 (d, J 5,6 Hz, 1H).

15 Intermedio 120

(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-clorofenil]-4-metil-1-[(1RS,5RS)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-ilideno]-carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 119 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, Método 1) m/e 597,60 [M+H]⁺, RT 2,27 minutos.

20 Intermedio 121

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-4-metil-1-[(1RS,5RS)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-6-oxohexahidropirimidin-2-iliden]-carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 120 (0,9 g, 1,46 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 28 para dar el compuesto del título (0,11 g, 85%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,07 (dd, J 12,2, 5,3 Hz, 1H), 1,45 (dd, J 12,2, 4,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,76-1,78 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,52-2,71 (m, 3H), 2,80 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J 16,1 Hz, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,98-5,05 (m, 1H), 6,69 (dd, J 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J 7,8 Hz, 1H), 10,56 (br s, 1H) (protones intercambiables de -NH₂ no observados). LCMS (ESI, Método 1) m/e 463,10 [M+H]⁺, RT 2,10 minutos.

Intermedio 122

30 1-(2-Cloro-4-fluoro-3-nitrofenil)etanona

A una disolución agitada de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-3-nitrobenzoceno (16,0 g, 62,99 mmoles) en 1,4-dioxano (160 mL), desgasificada durante 5 minutos, se añadieron tributil(1-etoxivinil)estannato (23,59 mL, 69,29 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,53 g, 5,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h en atmósfera
 35 inerte, luego se diluyó con disolución saturada de KF, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en THF y se añadió HCl acuoso 4 M (1:1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (8,0 g, 58%). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,76-7,27 (m, 1H), 7,28 (t, J 8,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

40 Intermedio 123

(NE)-N-[1-(2-Cloro-4-fluoro-3-nitrofenil)etilideno]-(R)-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una disolución agitada del Intermedio 122 (24,6 g, 113,36 mmoles) en tolueno (200,0 mL) se añadieron (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (41,151 g, 340,09 mmoles) y etóxido de titanio (IV) (118,6 mL, 566,8 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h, luego se inactivó con agua helada. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a
 45 través de un lecho de celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La disolución se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 27,5%). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,50-7,47 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Intermedio 124

50 (3S)-3-[[[(R)-terc-Butilsulfinil]amino]-3-(2-cloro-4-fluoro-3-nitrofenil)-butanoato de metilo

Se cargó un aparato seco en atmósfera inerte con polvo de zinc (66,84 g, 1078 mmoles), CuCl (20,48 g, 215 mmoles) y 2-metiltetrahidrofurano seco (90 mL). La suspensión oscura resultante se calentó a 70 °C y se agitó vigorosamente durante 40 minutos, luego se enfrió a 50 °C. Se añadió bromoacetato de metilo (41,23 mL, 431 mmoles) gota a gota a una velocidad tal que se reinició el reflujo y se mantuvo un reflujo de control. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió gota a gota una disolución del Intermedio 123 (23,0 g, 71,87 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna combi-flash (eluyendo con acetato de etilo al 30-70% en hexano) para producir el compuesto del título (8,0 g, 28%). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,95-7,91 (m, 1H), 7,66 (t, J 8.9 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44 (d, J 16,2 Hz, 1H), 3,28 (d, J 16,2 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

Intermedio 125

(3S)-3-(3-Amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-[(R)-terc-butilsulfinil]amino}-butanoato de metilo

A una disolución agitada del Intermedio 124 (8,0 g, 20,25 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadió Ni Raney (2 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 h, luego se filtró a través de una almohadilla de celite. La disolución se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo al 30-70% en hexano) para producir el compuesto del título (4,0 g, 54%). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,00 (t, J 8,9 Hz, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,33 (d, J 6,4 Hz, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,37-3,26 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Intermedio 126

Cloruro de [(1S)-1-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-metoxi-1-metil-3-oxopropil]-amonio

A una disolución agitada del Intermedio 125 (4,0 g, 10,99 mmoles) en DCM (40 mL) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a rt, luego se concentró a vacío y se lavó con pentano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,87 (s, 3H), 7,12 (t, J 9,5 Hz, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 3,59 (d, J 16 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,31 (d, J 16 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H).

Intermedio 127

(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-iliden]carbamato de terc-butilo

Se preparó a partir del Intermedio 126 (3,0 g, 10,2 mmoles) y del Intermedio 6 (2,6 g, 10,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 61 para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10,45 (s, 1H), 7,06 (t, J 10,4 Hz, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,63 (br s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,5 (d, J 16,4 Hz, 1H), 3,29-3,11 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,01 (m, 1H).

Intermedio 128

(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-4-fluoro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

A una disolución del Intermedio 127 (0,06 g, 0,12 mmoles) en tolueno (2 mL) se añadieron 1-bromo-4-fluorobenceno (0,02 g, 0,12 mmoles), K₃PO₄ (0,05 g, 0,24 mmoles) y XPhos (0,006 g, 0,01 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, luego se añadió Pd₂(dba)₃ (0,01 g, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h, luego se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (60 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para producir el compuesto del título (0,025 g, 37%) como un sólido blanquecino. EM (ESI, Método 1) m/e 549,6 [M+H]⁺, RT 2,25 minutos.

Intermedio 129

(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-4-fluoro-3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]fenil]-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-2-ilideno]carbamato de terc-butilo

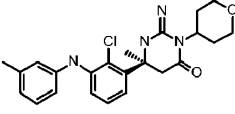
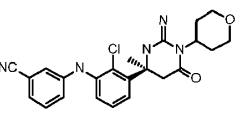
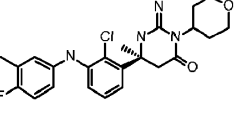
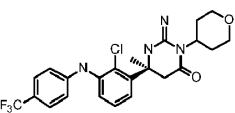
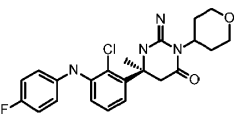
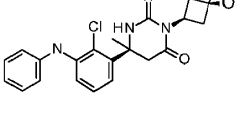
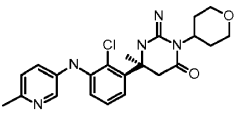
Una mezcla del Intermedio 127 (0,11 g, 0,24 mmoles), 5-bromo-2-metilpiridina (0,04 g, 0,22 mmoles), K₃PO₄ (0,10 g, 0,48 mmoles), BrettPhos Pd G3 (0,02 g, 0,02 mmoles) y BrettPhos (0,02 g, 0,04 mmoles) se lavó con argón, seguido de la adición de 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 3 h, luego se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc (10 mL) y H₂O (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 59%) como un sólido blanco. EM (ESI, Método 1) m/e 546,6 [M+H]⁺, RT 2,04 minutos.

Ejemplos 1 a 14 (Método General 2)

A una disolución del precursor pertinente (0,07 mmoles, 1 equiv.) en DCM (4 mL, 0,01 moles/L) se añadió TFA (1,34 mmoles, 19 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó lavando con éter dietílico (4 mL) y hexano (15 mL), luego se liofilizó con acetonitrilo/agua (3 mL) para producir los Ejemplos 1 a 14 (sal de TFA) como sólidos blanquecinos, como se indica en la siguiente tabla.

5

Ej.	Precursor	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
1	Int. 48	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-3-[(1-hidroxi-ciclopropil)metil]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		1,45	399,4
2	Int. 36	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,35	413,4
3	Int. 37	(6S)-6-(3-Anilino-2-cloro-fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-hexahidropirimidin-4-ona		1,33	427,4
4	Int. 38	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-3-ciclohexil-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		1,67	411,1
5	Int. 39	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-2-imino-6-metil-3-[(3S o 3R*)-tetrahydrofurano-3-il]hexahidropirimidin-4-ona		1,34	399,1
6	Int. 40	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-2-imino-6-metil-3-[(3S o 3R*)-tetrahydrofurano-3-il]hexahidropirimidin-4-ona		1,34	399,1
7	Int. 41	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-cloro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,46	447,3

8	Int. 42	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-metil-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,45	427,3
9	Int. 43	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}benzonitrilo		1,24	438,4
10	Int. 44	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-3-metilanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,47	445,4
11	Int. 45	(6S)-6-[2-Cloro-3-[4-(trifluorometil)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,51	481,4
12	Int. 46	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,36	431,3
13	Int. 47	(6S)-6-(3-Anilino-2-clorofenil)-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		1,25	413,3
14	Int. 49	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,05	428,9

Ejemplos 15 a 73 (Método General 3)

El Intermedio 28 y el haluro de arilo apropiado se disolvieron en un disolvente y se añadió una base (3 equiv.). La disolución se desgasificó, luego se añadieron un ligando de fosfina (0,1 equiv.) y un catalizador de metal de transición (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta que se completó la reacción. El material se aisló usando cromatografía en gel de sílice, luego se desprotegió de acuerdo con el Método General 2 para dar los compuestos del título. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3) y los compuestos se aislaron como la sal de TFA.

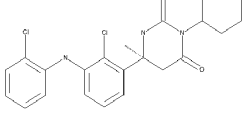
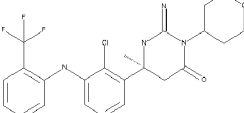
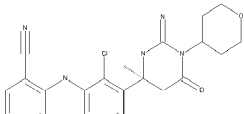
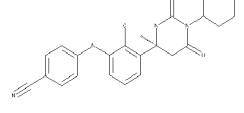
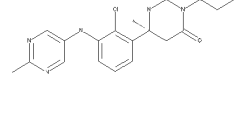
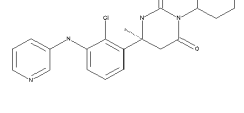
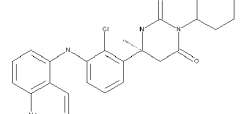
El disolvente empleado para los Ejemplos 15-34, 36-56, 72 y 73 fue tolueno. El disolvente empleado para los Ejemplos 35 y 57-71 fue 1,4-dioxano.

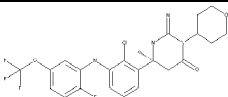
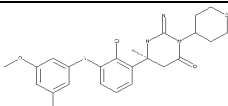
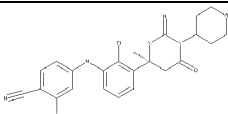
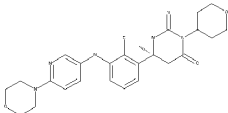
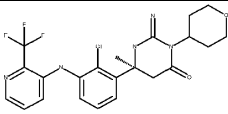
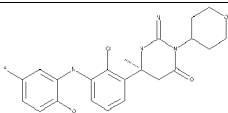
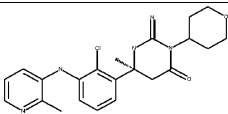
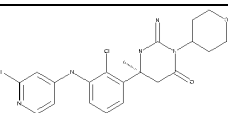
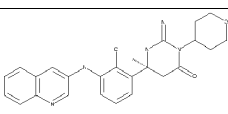
La base empleada para los Ejemplos 15-18, 20, 22-31, 33, 34 y 36-73 fue K_3PO_4 . La base empleada para los Ejemplos 19, 21 y 35 fue terc-butoxido de sodio. La base empleada para el Ejemplo 32 fue Cs_2CO_3 .

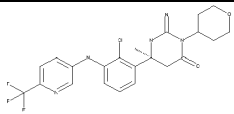
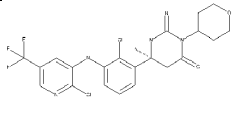
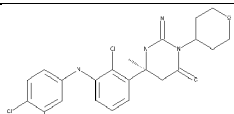
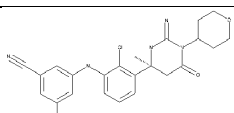
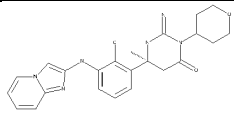
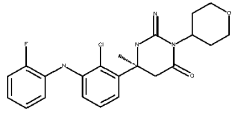
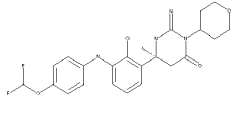
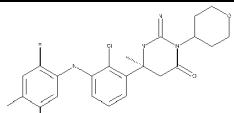
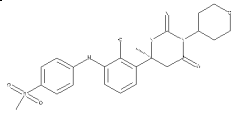
El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 15-31 y 33-73 fue Xphos. El ligando tipo fosfina empleado para el Ejemplo 32 fue rac-BINAP.

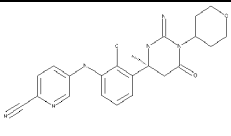
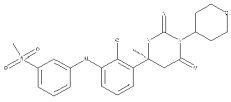
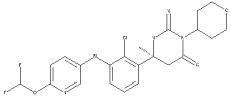
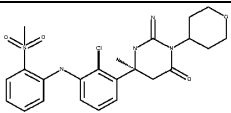
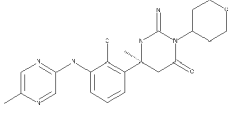
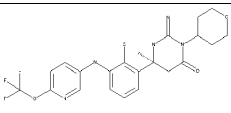
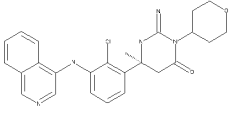
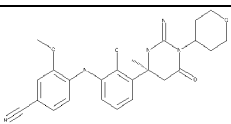
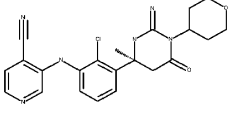
- 5 El catalizador de metal de transición empleado para los Ejemplos 15-31, 33, 34, 36-56 y 72 fue $Pd_2(dba)_3$. El catalizador de metal de transición empleado para el Ejemplo 32 fue acetato de paladio (II). El catalizador de metal de transición empleado para el Ejemplo 35 fue BrettPhos Pd G1. El catalizador de metal de transición empleado para los Ejemplos 57-71 y 73 fue BrettPhos Pd G3.

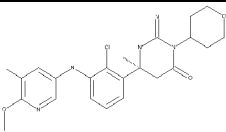
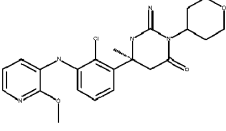
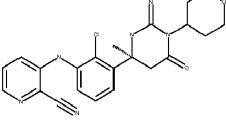
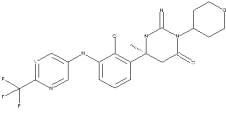
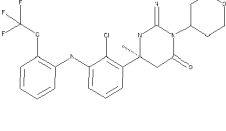
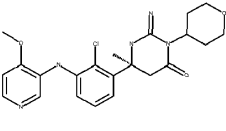
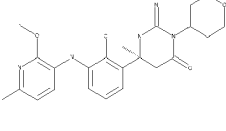
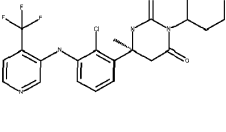
Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el Método General 3.

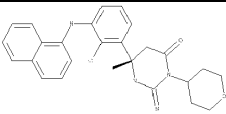
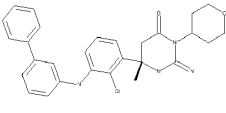
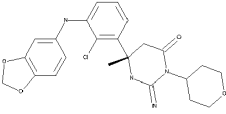
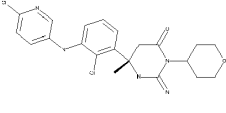
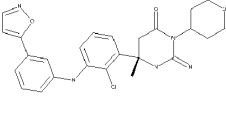
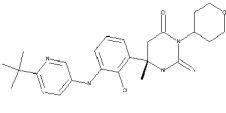
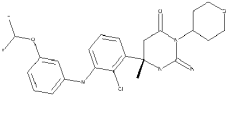
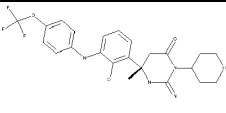
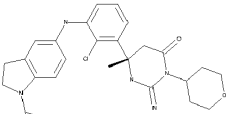
Ej.	Haluro de arilo	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
15	1-Bromo-2-clorobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-cloroanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,48	448
16	1-Bromo-2-(trifluorometil)-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-[2-(trifluorometil)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,52	481
17	2-Bromobenzonitrilo	2-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}benzonitrilo		1,25	438
18	4-Bromobenzonitrilo	4-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}benzonitrilo		1,19	438
19	5-Bromo-2-metilpirimidina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,89	429
20	3-Bromopiridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(piridin-3-ilamino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,98	414
21	5-Bromoquinolina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(quinolin-5-ilamino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,15	464

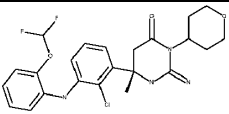
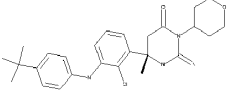
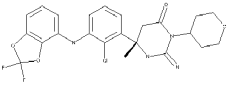
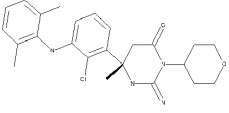
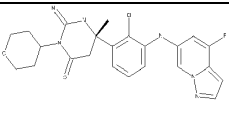
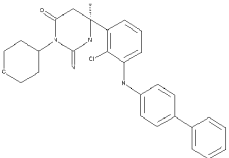
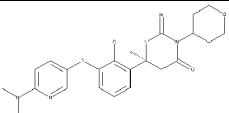
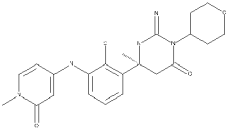
22	2-Bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benceno	(6S)-6-{2-Cloro-3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)anilino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,55	515
23	1-Bromo-3-fluoro-5-metoxibenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-fluoro-5-metoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,37	461
24	4-Bromo-2-clorobenzonitrilo	2-Cloro-4-{2-cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}benzonitrilo		1,29	472
25	4-(5-Bromopiridin-2-il)-morfolina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,13	499
26	3-Bromo-2-(trifluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[2-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,24	482
27	2-Bromo-4-fluoroanisol	(6S)-6-[2-Cloro-3-(5-fluoro-2-metoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,42	461
28	3-Bromo-2-metilpiridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2-metilpiridin-3-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,03	428
29	4-Bromo-2-fluoropiridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,01	432
30	3-Bromoquinolina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(quinolin-3-ilamino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,21	464

31	5-Bromo-2-(trifluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,27	482
32	3-Bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,41	516
33	4-Bromo-1-cloro-2-fluorobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-cloro-3-fluoroanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,48	465
34	3-Bromo-5-clorobenzonitrilo	3-Cloro-5-{2-cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}benzonitrilo		1,39	472
35	2-Bromoimidazo-[1,2-a]-piridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(imidazo-[1,2-a]piridin-2-ilamino)-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,07	453
36	1-Bromo-2-fluorobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,34	431
37	Int. 50	(6S)-6-[2-Cloro-3-[4-(difluorometoxi)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,39	479
38	1-Bromo-2,4,5-trifluorobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2,4,5-trifluoroanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,24	449
39	4-Bromofenil metil sulfona	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-metil-sulfonilanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,04	491

40	5-Bromo-2-cianopiridina	5-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}piridin-2-carbonitrilo		1,05	439
41	3-Bromofenil metil sulfona	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-metilsulfonilanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,08	491
42	5-Bromo-2-(difluoro-metoxi)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidina-4-ona		1,32	480
43	2-Bromofenil metil sulfona	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-metil-sulfonilanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,21	491
44	2-Bromo-5-metilpirazina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(5-metil-pirazin-2-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,04	429
45	5-Bromo-2-(trifluorometoxi)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[6-(trifluorometoxi)piridin-3-il]-amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,38	498
46	4-Bromoisoquinolina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(isoquinolin-4-ilamino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,18	464
47	4-Bromo-3-metoxibenzonitrilo	4-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-3-metoxibenzonitrilo		1,3	468
48	3-Bromo-4-cianopiridina	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}piridin-4-carbonitrilo		0,99	439

49	5-Bromo-3-fluoro-2-metoxipiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidina-4-ona		1,24	462
50	3-Bromo-2-metoxipiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,21	444
51	3-Bromopiridina-2-carbonitrilo	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}piridin-2-carbonitrilo		1,02	439
52	5-Bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,16	483
53	1-Bromo-2-(trifluorometoxi)-benceno	(6S)-6-{2-Cloro-3-[2-(trifluorometoxi)anilino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,51	497
54	3-Bromo-4-metoxipiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,97	444
55	3-Bromo-2-metoxi-6-metilpiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidina-4-ona		1,38	458
56	3-Bromo-4-(trifluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-amino}fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,21	482

57	1-Bromonaftaleno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(1-naftil-amino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,53	463
58	3-Bromobifenilo	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-fenil-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,64	489
59	4-Bromo-1,2-(metilendioxi)-benceno	(6S)-6-[3-(1,3-Benzodioxol-5-ilamino)-2-clorofenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,26	457
60	5-Bromo-2-cloropiridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(6-cloro-piridin-3-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,15	448
61	5-(3-Bromofenil)-isoxazol	(6S)-6-[2-Cloro-3-[3-(isoxazol-5-il)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,31	480
62	5-Bromo-2-terc-butilpirimidina	(6S)-6-[3-[(2-terc-Butil-pirimidin-5-il)amino]-2-clorofenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,33	471
63	3-(Difluorometoxi)-bromobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-[3-(difluorometoxi)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,40	479
64	1-Bromo-4-(trifluorometoxi)-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-[4-(trifluorometoxi)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,56	497
65	1-Acetil-5-bromoindolina	(6S)-6-[3-[(1-Acetilindolin-5-il)amino]-2-clorofenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,09	496

66	2-(Difluorometoxi)-bromobenceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-[2-(difluorometoxi)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,38	479
67	1-Bromo-4-terc-butilbenceno	(6S)-6-[3-(4-terc-Butilnilino)-2-clorofenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,74	469
68	1-Bromo-2,3-[(difluorometileno)dioxi]-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-hexahidropirimidin-4-ona		1,48	493
69	2-Bromo-m-xileno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2,6-dimetilanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,50	441
70	6-Bromo-4-fluoropirazol-[1,5-a]-piridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,25	471
71	4-Bromobifenilo	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fenil-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,61	489
72	5-Bromo-N,N-dimetil-piridin-2-amina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,22	457
73	4-Bromo-1-metil-piridin-2-ona	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(1-metil-2-oxopiridin-4-il)amino]-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidina-4-ona		0,77	444

Ejemplos 74 a 119 (Método General 4)

La anilina apropiada y el haluro de arilo apropiado se disolvieron en un disolvente y se añadió una base (3 equiv.). La disolución se desgasificó, luego se añadieron un catalizador de metal de transición (0,05 equiv.) y un ligando tipo fosfina (0,10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas, o hasta que se completó la reacción. La disolución se filtró y el material se aisló usando cromatografía en gel de sílice o HPLC de fase inversa, luego se desprotegió de acuerdo con el Método General 2, para dar los compuestos del título. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa y se aislaron como la sal de TFA.

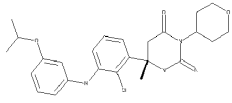
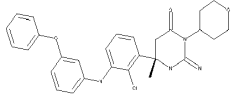
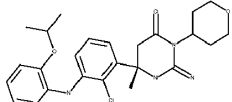
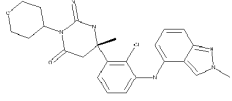
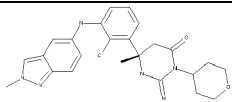
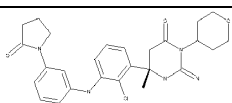
El disolvente empleado para los Ejemplos 74-80, 85-99 y 101-117 fue 1,4-dioxano. El disolvente empleado para los Ejemplos 81-84, 100, 118 y 119 fue tolueno.

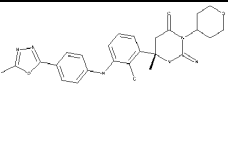
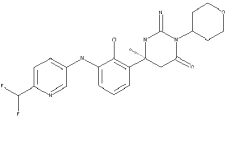
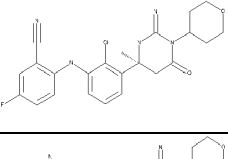
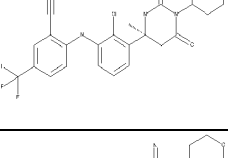
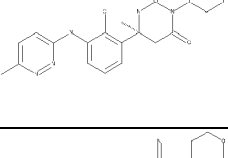
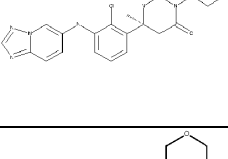
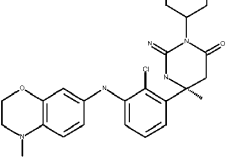
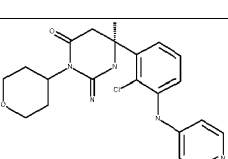
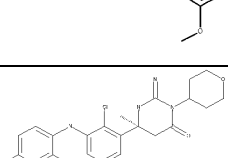
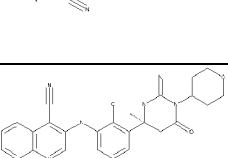
La base empleada para los Ejemplos 74-83, 86-89, 92, 94, 96, 100, 102, 104, 110, 118 y 119 fue K_3PO_4 . La base empleada para los Ejemplos 84, 85, 90, 91, 93, 95, 97-99, 101, 103, 105-109 y 111-117 fue terc-butoxido de sodio.

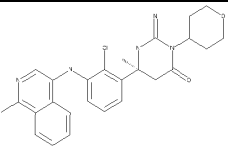
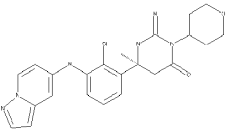
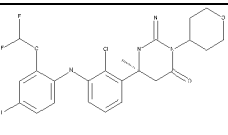
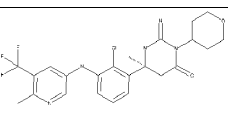
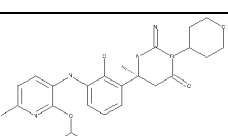
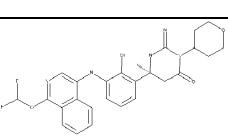
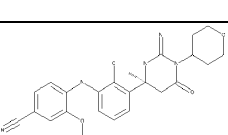
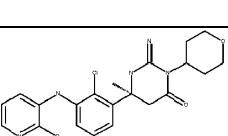
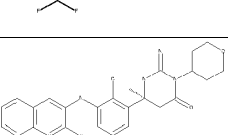
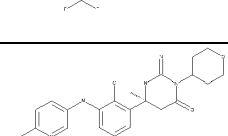
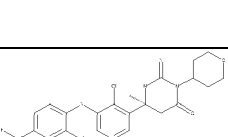
El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 74-80, 84-88, 90, 91, 93, 95, 97-99, 101, 103-109 y 111-117 fue BrettPhos Pd G3. El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 81-83, 89, 92, 94, 96, 100, 102, 110, 118 y 119 fue $Pd_2(dba)_3$.

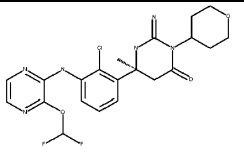
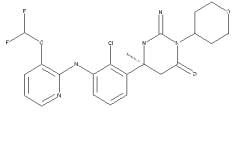
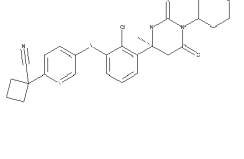
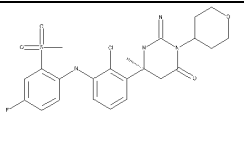
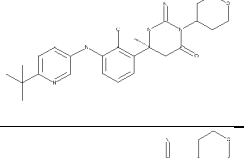
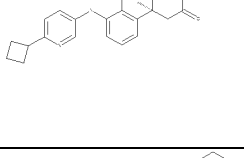
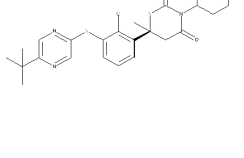
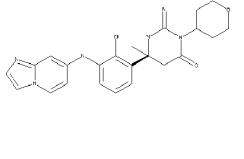
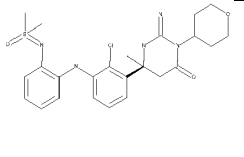
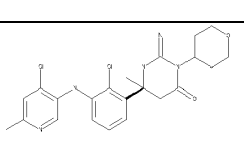
El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 74-80, 85-88, 90, 91, 93, 95, 97-99, 101, 103-109 y 111-117 fue BrettPhos. El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 81-83, 89, 92, 94, 96, 100, 118 y 119 fue XPhos. El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 84, 102 y 110 fue XantPhos.

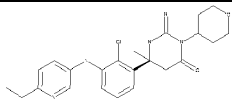
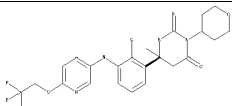
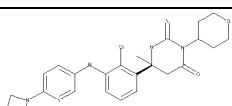
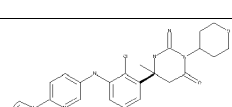
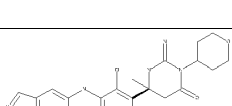
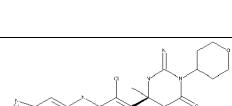
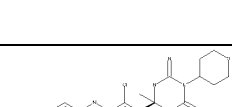
Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el Método General 4, utilizando el Intermedio 28 como la anilina.

Ej.	Haluro de arilo	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 4)
74	1-Bromo-3-isopropoxi-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-isopropoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,97	471
75	1-Bromo-3-fenoxi-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-fenoxi-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,04	505
76	1-Bromo-2-isopropoxi-benceno	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-isopropoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,99	471
77	4-Bromo-2-metil-2H-indazol	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2-metil-indazol-4-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,86	467
78	5-Bromo-2-metil-2H-indazol	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(2-metil-indazol-5-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,91	467
79	1-(3-Bromofenil)-pirrolidin-2-ona	(6S)-6-[2-Cloro-3-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)anilino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,75	496

80	2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	(6S)-6-{2-Cloro-3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-anilino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,72	495
81	5-Bromo-2-(difluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometil)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-tetrahidropiran-4-il-hexahidropirimidin-4-ona		0,71	464
82	2-Bromo-5-fluoro-benzonitrilo	2-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-5-fluorobenzonitrilo		0,78	456
83	2-Bromo-5-(trifluorometil)-benzonitrilo	2-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-5-(trifluorometil)benzonitrilo		0,87	506
84	3-Yodo-6-metilpiridazina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,39	429
85	6-Bromo-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-[(1,2,4)-triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,56	454
86	7-Bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,83	484
87	4-Bromo-2-metoxipiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,37	444
88	Int. 52	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-6-metilpiridina-2-carbonitrilo		0,68	453
89	Int. 53	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}quinolina-4-carbonitrilo		0,83	489

90	4-Bromo-1-metilisoquinolina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(1-metilisoquinolin-4-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,52	478
91	5-Bromopirazol-[1,5-a]-piridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-(pirazol-[1,5-a]piridin-5-ilamino)-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,67	453
92	1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno	(6S)-6-{2-Cloro-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoroanilino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,89	497
93	5-Bromo-2-metil-3-(trifluorometil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,79	496
94	Int. 54	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il] amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidina-4-ona		0,89	494
95	Int. 55	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[1-(difluorometoxi)isoquinolin-4-il]amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,94	530
96	Int. 56	4-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-3-(difluorometoxi)benzonitrilo		0,81	504
97	3-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,80	480
98	3-Bromo-2-(difluorometoxi)-quinolina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[2-(difluorometoxi)quinolin-3-il]amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,96	530
99	5-Bromo-2-ciclopropilpiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclopropilpiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropirano-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,52	454
100	Int. 84	3-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}-6-(difluorometil)piridina-2-carbonitrilo		0,71	489

101	2-Cloro-3-(difluorometoxi)-pirazina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[3-(difluorometoxi)pirazin-2-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,76	481
102	2-Bromo-3-(difluorometoxi)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,76	480
103	1-(5-Bromopiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo	1-(5-[2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino]piridin-2-il)-ciclobutanocarbonitrilo		0,74	493
104	Int. 85	(6S)-6-{2-Cloro-3-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)anilino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,72	509
105	5-Bromo-2-terc-butilpiridina	(6S)-6-{3-[(6-terc-Butilpiridin-3-il)amino]-2-clorofenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,63	470
106	5-Bromo-2-ciclobutilpiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclobutilpiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,56	468
107	5-Bromo-2-terc-butilpirazina	(6S)-6-{3-[(5-terc-Butilpirazin-2-il)amino]-2-clorofenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,85	471
108	7-Bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(imidazo-[1,2-a]piridin-7-ilamino)-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,25	453
109	[(2-Bromofenil)-imino]-(dimetil)-(oxo)-λ ⁶ -sulfano	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-[[dimetil(oxo)-λ ⁶ -sulfaniliden]amino]anilino)-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,69	504
110	5-Bromo-4-cloro-2-metilpiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(4-cloro-6-metilpiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,68	462

111	5-Bromo-2-etilpiridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-etil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,48	442
112	5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropirano-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,92	512
113	2-(Azetidin-1-il)-5-bromopiridina	(6S)-6-(3-[[6-(Azetidin-1-il)-piridin-3-il]amino]-2-clorofenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,48	469
114	5-Bromo-2-(1,2,4-triazol-1-il)piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,63	481
115	5-Bromo-1-metil-pirazol-[3,4-b]-piridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,67	468
116	6-Bromo-3-metil-imidazo-[4,5-b]-piridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,54	468
117	5-Bromo-2-(2-metiltetrazol-5-il)piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-3-il]amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropirano-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,63	496
118	1-Bromo-4-cloro-2-(metilsulfonil)-benceno	(6S)-6-{2-Cloro-3-[4-cloro-2-(metilsulfonil)anilino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,80	525
119	3-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-piridina	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		0,76	496

Ejemplos 120 a 158

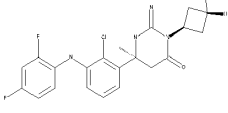
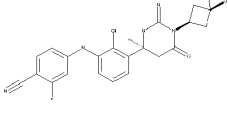
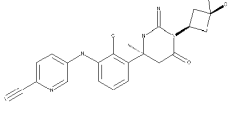
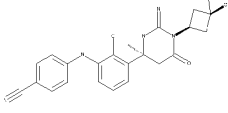
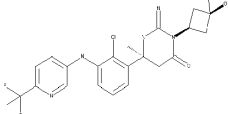
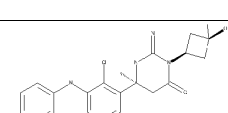
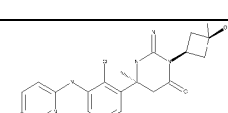
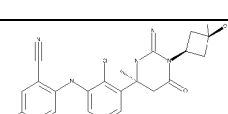
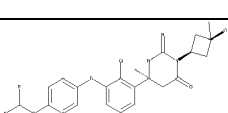
Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon a partir de la anilina apropiada y el haluro de arilo apropiado de acuerdo con el Método General 4.

El disolvente empleado para los Ejemplos 120-158 fue 1,4-dioxano.

- 5 La base empleada para los Ejemplos 120-141 y 143-158 fue K_3PO_4 . La base empleada para el Ejemplo 142 fue terc-butóxido de sodio.

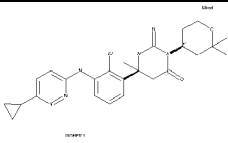
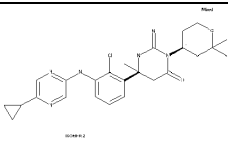
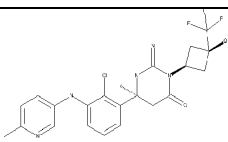
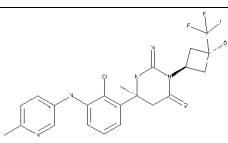
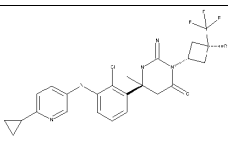
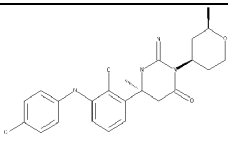
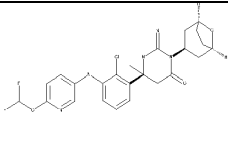
El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 120-125, 127-132 y 134-158 fue BrettPhos Pd G3. El catalizador tipo metal de transición empleado para el Ejemplo 126 fue BrettPhos Pd G1. El catalizador tipo metal de transición empleado para el Ejemplo 133 fue $Pd_2(dba)_3$.

- 10 El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 120-132, 134-149 y 151-158 fue BrettPhos. El ligando tipo fosfina empleado para el Ejemplo 133 fue XPhos. El ligando tipo fosfina empleado para el Ejemplo 150 fue XantPhos.

Ej.	Reactivos	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
120	1-Bromo-2,4-difluoro-benceno e Int. 34	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2,4-difluoroanilino)fenil]-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidro-pirimidin-4-ona		1,24	449
121	4-Bromo-2-fluoro-benzonitrilo e Int. 34	4-{2-Cloro-3-[(4S)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}-2-fluorobenzonitrilo		1,16	456
122	5-Bromo-piridina-2-carbonitrilo e Int. 34	5-{2-Cloro-3-[(4S)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}piridin-2-carbonitrilo		0,96	439
123	4-Bromobenzonitrilo e Int. 34	4-{2-Cloro-3-[(4S)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}benzonitrilo		1,10	438
124	5-Bromo-2-(trifluorometil)-piridina e Int. 34	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-amino]fenil)-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidina-4-ona		1,19	482
125	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 34	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridm-3-il)amino]fenil}-3-(3-hidroxi-3-metilciclo-butil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,98	428
126	2-Bromo-5-fluoro-piridina e Int. 34	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(5-fluoro-piridm-2-il)amoni]fenil}-3-(3-hidroxi-3-metilciclo-butil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		1,04	432
127	2-Bromo-5-fluoro-benzonitrilo e Int. 34	2-{2-Cloro-3-[(4S)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}-5-fluorobenzonitrilo		0,71*	459
128	5-Bromo-2-(difluoro-metoxi)-piridina e Int. 34	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-3-(3-hidroxi-3-		0,70*	480

		metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidina-4-ona			
129	2-Bromo-5-metil-pirazina e Int. 34	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(5-metil-pirazin-2-il)amino]fenil}-3-(3-hidroxi-3-metilciclo-butil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,52*	429
130	5-Bromo-2-(trifluorometoxi)-piridina e Int. 34	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(trifluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidina-4-ona		0,74*	498
131	4-Bromo-2-(trifluorometil)-piridina e Int. 34	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]fenil)-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,58*	482
132	5-Bromo-pirazol-[1,5-a]-piridina e Int. 34	(6S)-6-[2-Cloro-3-(pirazolo-[1,5-a]piridin-5-ilamino)-fenil]-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,60*	453
133	Int. 56 e Int. 34	4-{2-Cloro-3-[(4S)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidin-4-il]-anilino}-3-(difluorometoxi)-benzonitrilo		0,75*	504
134	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 89	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-3-(3-hidroxi-3-isopropilciclo-butil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		1,11	456
135	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 83	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(cis)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		1,09	442
136	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 82	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(cis)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		1,08	442
137	6-Bromo-4-fluoro-pirazol-[1,5-a]-piridina e Int. 83	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(4-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(cis)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		0,79*	485
138	5-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina e Int. 83	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-[(cis)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		0,84*	494

139	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 92	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridm-3-il)amónio]fenil}-3-(4,4-difluorociclohexil)-2-imino-6-metilhexahidro-pirimidin-4-ona		0,56*	462
140	5-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina e Int. 92	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-3-(4,4-difluorociclohexil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,94*	514
141	2-terc-Butil-5-bromo-pirimidina e Int. 92	(6S)-6-{3-[(2-terc-Butil-pirimidin-5-il)amino]-2-cloro-fenil}-3-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,96*	505
142	5-Bromo-2-ciclopropil-piridina e Int. 92	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]-fenil}-3-(4,4-difluoro-ciclohexil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidina-4-ona		0,75*	488
143	5-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina e Int. 96	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-3-[(4R*)-2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidro-pirimidin-4-ona		0,85*	508
144	5-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina e Int. 97	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amo]fenil)-3-[(4S*)-2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidro-pirimidin-4-ona		0,90*	508
145	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 96	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridm-3-il)amónio]fenil}-3-[(4R*)-2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,47*	456
146	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 97	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-3-[(4S*)-2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,47*	456
147	5-Bromo-2-ciclopropil-piridina e Int. 97	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]-fenil}-3-[(4S*)-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,65*	482
148	5-Bromo-2-terc-butil-piridina e Int. 97	(6S)-6-{3-[(6-terc-Butilpiridin-3-il)amino]-2-clorofenil}-3-[(4S*)-2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,76*	498
149	2-Bromo-5-terc-butil-pirazina e Int. 97	(6S)-6-{3-[(5-terc-Butilpirazin-2-il)amino]-2-clorofenil}-3-[(4S*)-2,2-dimetiltetrahidro-piran-4-il]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		0,97*	499

150	3-Bromo-6-ciclopropil-piridazina e Int. 97	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridazin-3-il)amino]-fenil}-3-[(4S ⁺)-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,63*	483
151	2-Bromo-5-ciclopropil-pirazina e Int. 97	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(5-ciclo-propilpirazin-2-il)amino]-fenil}-3-[(4S ⁺)-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		* 0,85	483
152	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 107	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-ciclobutil]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona(isómero cis)		0,37*	482
153	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 108	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)-ciclobutil]-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona (isómero trans)		0,47*	482
154	5-Bromo-2-ciclopropil-piridina e Int. 107	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]-fenil}-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-2-imino-6-metilhexahidro-pirimidin-4-ona (isómero cis)		0,57*	508
155	1-Bromo-4-clorobenceno e Int. 83	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-cloro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(2R ⁺ ,4R ⁺)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		0,96*	461
156	5-Bromo-2-(difluorometoxi)-piridina e Int. 121	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-[(1SR,5RS)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-il]-hexahidropirimidin-4-ona		0,80*	506

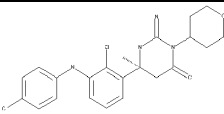
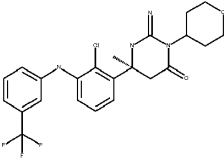
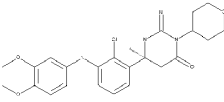
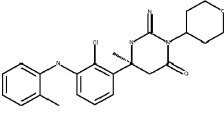
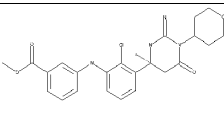
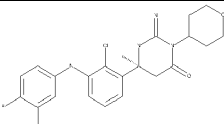
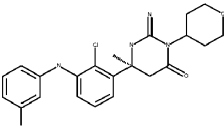
157	5-Bromo-2-metilpiridina e Int. 121	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(1SR,5RS-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,42*	454
158	5-Bromo-2-ciclopropil-piridina e Int. 96	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]fenil}-3-[(4S*)-2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		* 0,66	482
* Método 4					

Ejemplos 159 a 168

Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon a partir del Intermedio 28 y el ácido arilborónico apropiado de acuerdo con el Método General 1, seguido por el Método General 2. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3).

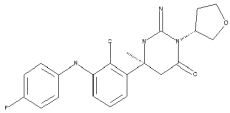
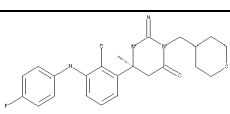
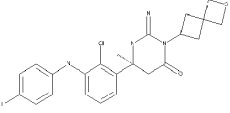
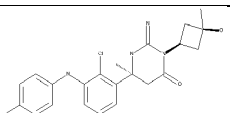
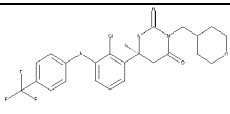
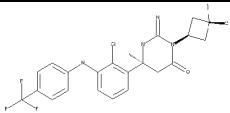
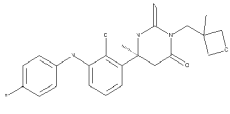
5

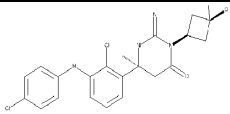
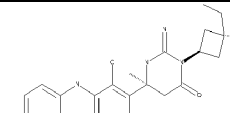
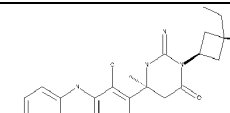
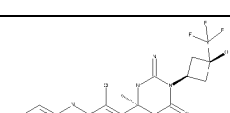
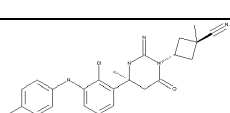
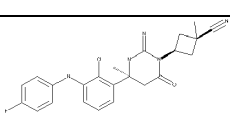
Ej.	Ácido arilborónico	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
159	Ácido 4-metoxifenilborónico	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-metoxi-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,32	443
160	Ácido metilfenilborónico	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-metil-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,46	427
161	Ácido 3,5-dimetoxifenilborónico	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3,5-dimetoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,32	473

162	Ácido clorofenilborónico	4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-cloro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,47	447
163	Ácido (trifluorometil)-fenilborónico	3-	(6S)-6-{2-Cloro-3-[3-(trifluorometil)anilino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		1,51	481
164	Ácido 3,4-dimetoxifenilborónico	3,4-di-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3,4-dimetoxianilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,22	473
165	Ácido metilfenilborónico	2-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(2-metil-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,45	427
166	Ácido metoxycarbonil)-fenilborónico	(3-	3-[2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-il]-anilino]benzoato de metilo		1,31	471
167	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)-borónico	(3-cloro-4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-cloro-4-fluoroanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,47	465
168	Ácido (3-fluorofenil)-borónico	(3-fluorofenil)-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(3-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,35	431

Ejemplos 169 a 181

Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon a partir de la anilina apropiada y el ácido arilborónico apropiado de acuerdo con Método General 1, seguido por Método General 2. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3).

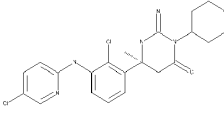
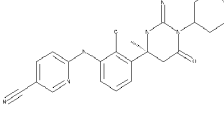
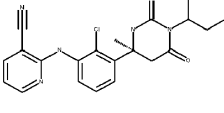
Ej.	Reactivos	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
169	Ácido 4-fluorofenilborónico e Int. 33	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(3R*)-tetrahidro-furan-3-il]hexahidropirimidin-4-ona		1,36	417
170	Ácido 4-fluorofenilborónico e Int. 31	(6S*)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)hexahidropirimidin-4-ona		1,33	445
171	Ácido 4-fluorofenilborónico e Int. 62	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(2-oxaespíro[3.3]-heptan-6-il)hexahidropirimidin-4-ona		1,29	443
172	Ácido 4-fluorofenilborónico e Int. 34	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		1,22	431
173	Ácido (trifluorometil)-fenilborónico e Int. 31	(6S)-6-[2-Cloro-3-[4-(trifluorometil)anilino]-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-hexahidropirimidin-4-ona		1,49	495
174	Ácido (trifluorometil)-fenilborónico e Int. 34	(6S)-6-[2-Cloro-3-[4-(trifluorometil)anilino]-fenil]-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-2-imino-6-metil-hexahidropirimidin-4-ona		1,38	481
175	Ácido 4-fluorofenilborónico e Int. 69	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(3-metiloxetan-3-il)metil]hexahidropirimidin-4-ona		1,31	431

176	Ácido clorofenilborónico e Int. 34	4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-cloro-anilino)fenil]-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,82*	447
177	Ácido fluorofenilborónico e Int. 77	4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-3-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona (isómero trans)		1,35	445
178	Ácido fluorofenilborónico e Int. 78	4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-3-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona (isómero cis)		1,36	445
179	Ácido fluorofenilborónico e Int. 107	4-	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-3-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil]-2-imino-6-metil-hexahidro-pirimidin-4-ona (isómero cis)		0,85*	485
180	Ácido fluorofenilborónico e Int. 116	4-	3-[(4S)-4-[2-Cloro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-2-imino-4-metil-6-oxohexahidro-pirimidin-1-il]-1-metil-ciclobutanocarbonitrilo (isómero trans)		0,89*	440
181	Ácido fluorofenilborónico e Int. 115	4-	3-[(4S)-4-[2-Cloro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-2-imino-4-metil-6-oxohexahidro-pirimidin-1-il]-1-metil-ciclobutanocarbonitrilo (isómero cis)		0,88*	440
* Método 4						

Ejemplos 182 a 184 (Método General 5)

Una disolución del Intermedio 28 en THF se enfrió a -78°C y se trató con terc-butil-litio (1,6 M en hexano, 5 equiv.). La disolución se agitó durante 1 h, luego se añadió el haluro de arilo apropiado (1,5 equiv.) en THF. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó con sulfato de sodio. Se separó el disolvente. El material bruto se purificó por HPLC preparativa, luego se desprotegió de acuerdo con el Método General 2. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3).

Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con Método General 5.

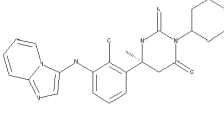
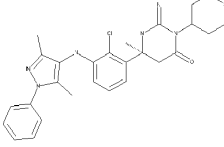
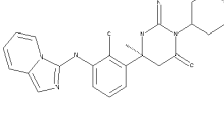
Ej.	Haluro de arilo	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
182	5-Cloro-2-fluoro-piridina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(5-cloro-piridin-2-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidina-4-ona		1,32	448
183	3-Ciano-6-fluoro-piridina	6-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}piridin-3-carbonitrilo		1,07	439
184	3-Ciano-2-fluoro-piridina	2-{2-Cloro-3-[(4S)-2-imino-4-metil-6-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-il]anilino}piridin-3-carbonitrilo		1,10	439

Ejemplos 185 a 187 (Método General 6)

El Intermedio 51 y la aril-amina apropiada se disolvieron en 1,4 dioxano y terc-butoxido de sodio (3 equiv.). La disolución se desgasificó y se añadieron XantPhos (0,10 equiv.) y un catalizador tipo metal de transición (0,10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas o hasta que se completó la reacción, luego se filtró. El material se aisló usando cromatografía en gel de sílice o HPLC de fase inversa, luego se desprotegió de acuerdo con Método General 2 para dar los compuestos del título. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3).

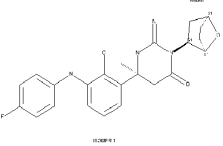
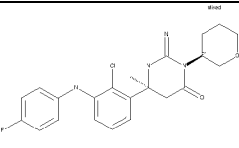
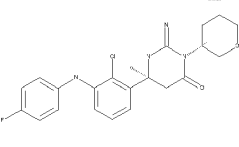
El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 185 y 187 fue Pd₂(dba)₃. El catalizador tipo metal de transición empleado para el Ejemplo 186 fue RuPhos Pd G3.

Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con Método General 6.

Ej.	Aril-amina	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 4)
185	3-Amino-imidazo-[1,2- α]-piridina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(imidazo-[1,2- α]piridin-3-ilamino)-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,37	453
186	3,5-Dimetil-1-fenil-pirazol-4-amina	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(3,5-dimetil-1-fenilpirazol-4-il)-amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,86	507
187	Imidazo-[1,5- α]-piridin-3-amina	(6S)-6-[2-Cloro-3-(imidazo-[1,5- α]piridin-3-ilamino)-fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)-hexahidropirimidin-4-ona		0,62	453

Ejemplos 188 a 190

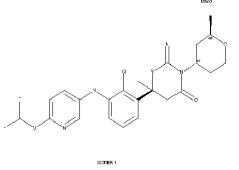
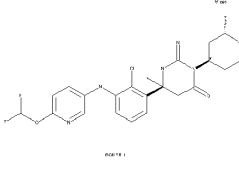
Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon a partir del precursor relevante de acuerdo con Método General 2. Cuando fue necesario, los productos finales se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (pH 3).

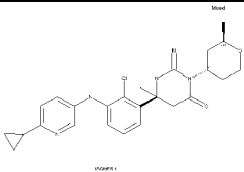
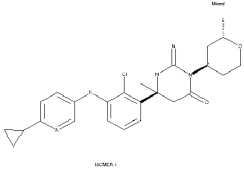
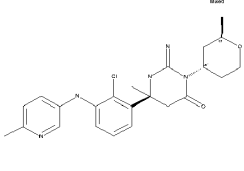
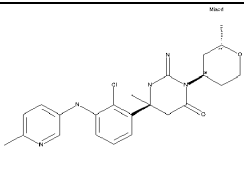
Ej.	Precursor	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
188	Int. 66	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(1RS,2SR,4SR)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-il]-hexahidropirimidin-4-ona		1,38	443
189	Int. 59	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(3S*)-tetrahidropiran-3-il]hexahidropirimidin-4-ona		1,42	431
190	Int. 60	(6S)-6-[2-Cloro-3-(4-fluoro-anilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-[(3R* o 3S)-tetrahidropiran-3-il]-hexahidropirimidin-4-ona		1,42	431

5

Ejemplos 191 a 196

Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon a partir del precursor relevante de acuerdo con Método General 2. Los productos finales diastereoisómeros se separaron mediante HPLC de fase inversa quiral preparativa (pH 3).

Ej.	Precursor	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 4)
191	Int. 104	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-[(2R*,4S*)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona (Pico 1)		0,85	494
192	Int. 104	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-[(2S*,4R*)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona (Pico 2)		0,85	494

193	Int. 105	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-[(2R*,4S*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]hexahidropirimidin-4-ona (Pico 1)		0,61	468
194	Int. 105	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo-propilpiridin-3-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-[(2S*,4R*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]hexahidropirimidin-4-ona (Pico 2)		0,61	468
195	Int. 106	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(2R*,4S*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona (Pico 1)		0,42	441
196	Int. 106	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-metil-piridin-3-il)amino]fenil}-2-imino-6-metil-3-[(2S*,4R*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona (Pico 2)		0,41	441

Ejemplos 197 a 205 (Método General 7)

5 El haluro de arilo apropiado y la anilina apropiada se disolvieron en 1,4 dioxano y se añadió K_3PO_4 (3 equiv.). La disolución se desgasificó, luego se añadieron un catalizador tipo metal de transición (0,05 equiv.) y un ligando tipo fosfina (0,10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas o hasta que se completó la reacción.

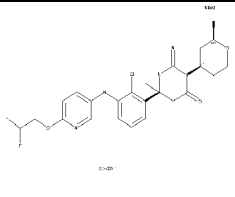
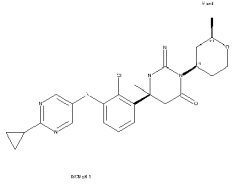
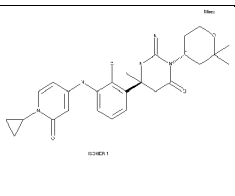
10 La disolución se filtró. El material se aisló usando cromatografía en gel de sílice o HPLC de fase inversa, luego se desprotegió de acuerdo con el Método General 2. Cuando fue necesario, el material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa. El sólido resultante se disolvió en DCM y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida y el compuesto del título (sal de HCl) se aisló después de la trituración con éter dietílico o DCM/pentano.

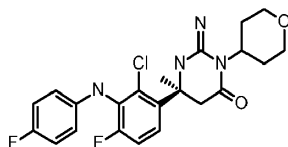
El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 197 y 200 fue $Pd_2(dba)_3$. El catalizador tipo metal de transición empleado para los Ejemplos 198, 199 y 201-205 fue BrettPhos Pd G3.

El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 197 y 200 fue XantPhos. El ligando tipo fosfina empleado para los Ejemplos 198, 199 y 201-205 fue BrettPhos.

15 Los compuestos identificados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con Método General 7.

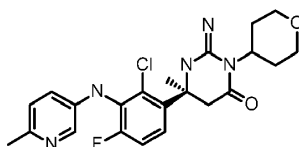
Ej.	Reactivos	Producto	Estructura	LCMS RT (min)	LCMS [MH] ⁺ (método 3)
197	3-Bromo-6-ciclo- propil-piridazina e Int. 28	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo- propilpiridazin-3-il)amino]- fenil}-2-imino-6-metil-3- (tetrahidropiran-4-il)- hexahidropirimidina-4-ona		0,54	455
198	5-Bromo-2-ciclo- propil-piridina e Int. 83	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo- propilpiridin-3-il)amino]-fenil}- 2-imino-6-metil-3-[(2R*,4R*)- 2-metiltetrahidropiran-4- il]hexahidropirimidin-4-ona		0,62*	468
199	5-Bromo-2-ciclo- propil-piridina e Int. 82	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo- propilpiridin-3-il)amino]-fenil}- 2-imino-6-metil-3-[(2S*,4S*)-2- metiltetrahidropiran-4- il]hexahidropirimidin-4-ona		0,63*	468
200	3-Bromo-6-ciclo- propil-piridazina e Int. 83	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(6-ciclo- propilpiridazin-3-il)amino]- fenil}-2-imino-6-metil-3- [(2R*,4R*)-2-metil- tetrahidropiran-4-il]- hexahidropirimidin-4-ona		0,60*	469
201	5-Bromo-2-(2,2,2- trifluoroetoxi)- piridina e Int. 83	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridin-3-il]- amino]fenil)-2-imino-6-metil-3- [(2R*,4R*)-2-metil- tetrahidropiran-4-il]- hexahidropirimidin-4-ona		0,96*	526
202	Int. 117 e Int. 83	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridazin-3-il]- amino]fenil)-2-imino-6-metil-3- [(2R*,4R*)-2-metil- tetrahidropiran-4-il]- hexahidropirimidin-4-ona		0,82*	527

203	Int. 118 e Int. 83	(6S)-6-(2-Cloro-3-[[6-(2,2-difluoroetoxy)piridin-3-il]-amino]fenil)-2-imino-6-metil-3-[(2R*,4R*)-2-metil-tetrahidropiran-4-il]-hexahidropirimidin-4-ona		0,87*	508
204	5-Bromo-2-ciclopropil-pirimidina e Int. 83	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)amino]-fenil}-2-imino-6-metil-3-[(2R*,4R*)-2-metiltetrahidropiran-4-il]hexahidropirimidin-4-ona		0,74*	469
205	4-Bromo-1-ciclopropil-piridin-2-ona e Int. 97	(6S)-6-{2-Cloro-3-[(1-ciclopropil-2-oxopiridin-4-il)-amino]fenil}-3-[(4R*)-2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il]-2-imino-6-metilhexahidropirimidin-4-ona		0,62*	498
*Método 4					

Ejemplo 206

(6S)-6-[2-Cloro-4-fluoro-3-(4-fluoroanilino)fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona

- 5 A una disolución del Intermedio 128 (0,02 g, 0,04 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió TFA (0,03 mL, 0,35 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó lavando con éter dietílico:n-pentano (1:9, 30 mL) para producir el compuesto del título (sal TFA) (0,014 g, 70%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,84 (d, J 10,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J 11,8 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,15 (t, J 11,0 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 2H), 6,59-6,62 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,35 (t, J 9,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,83 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H) (2 señales de protones sumergidas en el pico de disolvente). EM (ESI, Método 1) m/e 449,0 [M+H]⁺, RT 2,46 minutos.

EJEMPLO 207

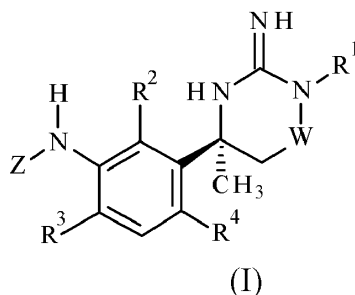
- 15 (6S)-6-[2-Cloro-4-fluoro-3-[(6-metilpiridin-3-il)amino]fenil]-2-imino-6-metil-3-(tetrahidropiran-4-il)hexahidropirimidin-4-ona

- 20 A una disolución del Intermedio 129 (0,08 g, 0,13 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió TFA (0,10 mL, 1,34 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó lavando con éter dietílico:n-pentano (1:9, 30 mL) para producir el compuesto del título (sal TFA) (0,054 g, 72%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,89 (d, J 11,2 Hz, 1H), 1,67 (d, J 11,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 3,15 (t, J 11,2 Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,71 (d, J 16,6 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 7,33 (dd, J 9,0, 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,97 (d, J 1,9 Hz, 1H),

8,73 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 11,02 (s, 1H) (3 señales de protones sumergidas en el pico de disolvente). EM (ESI, Método 1) m/e 446,0 [M+H]⁺, RT 2,01 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde

- 5 W representa C(O) o S(O)₂;

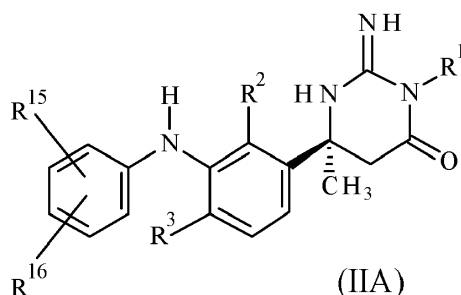
Z representa arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

- 10 R¹ representa alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo; o R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇ (incluidos sus análogos benzo-condensados), cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (en el que el resto cicloalquilo puede incluir análogos del mismo benzo-condensados), aril-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ (incluidos sus análogos benzo-condensados), heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (en el que el resto heterocicloalquilo puede incluir análogos del mismo benzo-condensados), heterobis(cicloalquilo) C₄₋₉, espiroheterocicloalquilo C₄₋₉ o heteroarilo-alquilo C₁₋₆, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

- 15 R², R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno o trifluorometilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z representa fenilo, naftilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo-[3,4-b]piridinilo, indazolilo, imidazo[1,2-α]piridinilo, imidazo[1,5-α]piridinilo, imidazo-[4,5-b]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-α]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cianociclobutilo, fenilo, azetidino, oxopirrolidinilo, morfolinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, triazolilo, metiltetrazolilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fenoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, dialquilo C₁₋₆-amino, alquilo C₂₋₆-carbonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo y dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.

- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

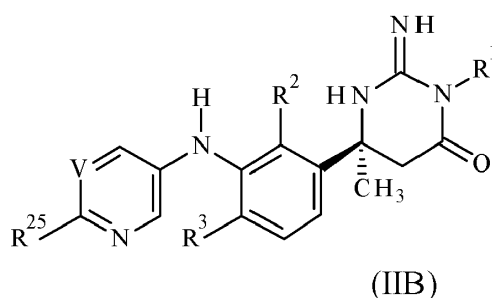


donde

- 30 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, alquilo C₁₋₆-tio, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆-amino, dialquilo C₁₋₆-amino, amino-alquilo C₁₋₆, dialquilo C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆-carbonilamino, alcoxi C₂₋₆-carbonilamino, alquilo C₁₋₆-sulfonilamino, formilo, alquilo C₂₋₆-carbonilo, carboxi, alcoxi C₂₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, dialquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₆-aminosulfonilo, dialquilo C₁₋₆-aminosulfonilo o dialquilo C₁₋₆-sulfoximino; y

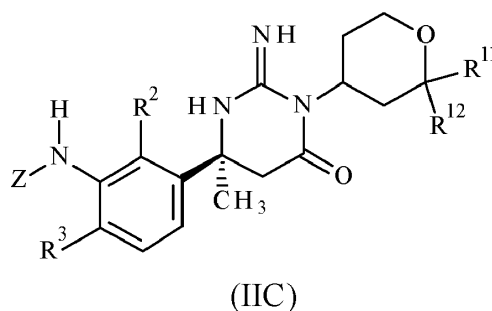
R¹, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, oxopirrolidinilo, oxazolilo, metiloxadiazolilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, alquilo C₁₋₆-sulfonilo, alcoxi C₂₋₆-carbonilo o dialquilo C₁₋₆-sulfoximino.
5. Un compuesto según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que R¹⁶ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o alcoxi C₁₋₆.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde

- 10 V representa N o CH;
- R²⁵ representa metilo, ciclopropilo, difluorometoxi o difluoroetoxi; y
- R¹, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ representa cicloalquilo C₃₋₇ (incluidos sus análogos benzo-condensados), cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (en el que el resto cicloalquilo puede incluir análogos del mismo benzo-condensados), heterocicloalquilo C₃₋₇ (incluidos sus análogos benzo-condensados), heterocicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (en el que el resto heterocicloalquilo puede incluir análogos del mismo benzo-condensados), heterobicicloalquilo C₄₋₉ o espiroheterocicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo e hidroxilo.
8. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde

- R¹¹ representa hidrógeno o metilo;
- 25 R¹² representa hidrógeno o metilo; y
- Z, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² representa cloro.
10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 30 11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de la malaria.

12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.