

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 329**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 417/10** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 33/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2016 PCT/EP2016/078664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17089453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2016 E 16800984 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3380464**

54 Título: **Derivados de iminotetrahidropirimidinona como inhibidores de plasmepsina V**

30 Prioridad:

**25.11.2015 GB 201520808**

**26.07.2016 GB 201612944**

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

**11.03.2021**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)**

**Allée de la Recherche 60**

**1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**CHARLTON, REBECCA LOUISE;**

**DE HARO GARCIA, TERESA;**

**LOWE, MARTIN ALEXANDER;**

**MACCOSS, MALCOLM;**

**MORGAN, TREVOR;**

**TAYLOR, RICHARD DAVID y**

**ZHU, ZHAONING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 811 329 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

Derivados de iminotetrahidropirimidinona como inhibidores de plasmepsina V

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 iminotetrahidropirimidinona sustituidos y farmacológicamente activos. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la plasmepsina V 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 describieron aproximadamente 225 millones de casos, con 610 000 a 971 000 muertes, aproximadamente el 80% de las cuales ocurrieron en el África subsahariana, principalmente en niños pequeños (de 5 años o menos).

Se ha descrito que la aspartil proteasa, plasmepsina V, es esencial para la viabilidad del parásito *Plasmodium falciparum* y, en consecuencia, se ha propuesto que representa una diana enzimática atractiva para el descubrimiento de medicamentos antipalúdicos (cf. I. Russo et al., *Nature*, 2010, 463, 632-636; y B. E. Sleebs et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 7644-7662).

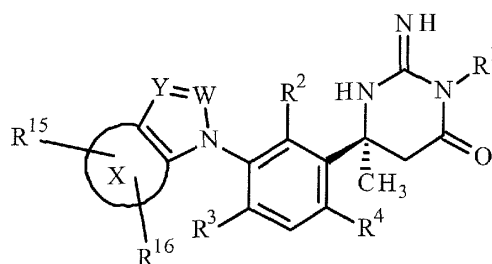
Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la plasmepsina V, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento de la malaria.

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

Las solicitudes de patente internacional 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 de inhibición, entre otras cosas, de las plasmepsinas (específicamente las plasmepsinas I y II) para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, no hay ninguna sugerencia explícita en ninguna de esas publicaciones de que los compuestos descritos en ellas puedan ser eficaces en un método para inhibir la actividad de la plasmepsina V.

La solicitud de patente internacional WO 2006/041404 describe una familia de compuestos heterocíclicos que se declara que son inhibidores de la enzima de escisión por el sitio  $\beta$  de la APP (proteína precursora amiloide) (BACE). También se afirma que los compuestos descritos en esa publicación son eficaces en un método de modulación de la actividad BACE; y en los métodos para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la proteína  $\beta$ -amiloide (relacionada con la A $\beta$ ), entre ellas el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no hay ninguna sugerencia en ninguna parte de esa publicación de que los compuestos descritos en ella pudieran ser eficaces en un método para inhibir la actividad de las plasmepsinas en general; o, más específicamente, que pudieran ser eficaces en un método para inhibir la actividad de la plasmepsina V.

La presente invención da a conocer un compuesto de la fórmula (IIA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

en donde

el anillo X representa un anillo de benceno o piridina;

W representa N o C-R<sup>13</sup>;

Y representa N o C-R<sup>14</sup>;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; o R<sup>1</sup> representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno o halógeno;

R<sup>13</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hidroximetilo, hidroxiisopropilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino o bencilamino;

R<sup>14</sup> representa hidrógeno, ciano o alquilo(C<sub>1-4</sub>); y

5 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)tio, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo o dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención están incluidos dentro del alcance genérico más amplio de las solicitudes de patente internacional WO 2008/103351, WO 2006/065277, WO 2005/058311 y WO 2006/041404. Sin embargo, no hay ninguna descripción específica en ninguna de estas publicaciones de un compuesto de fórmula (IIA) como se definió más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (IIA) como se definió más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (IIA) como se definió más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de la malaria.

20 Cuando se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IIA) anteriores está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán sin sustituir o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes, generalmente por uno o dos sustituyentes.

25 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIA) 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 estándares subyacentes a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

30 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo(C<sub>1-6</sub>) de cadena lineal y ramificada, por ejemplo, grupos alquilo(C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo concretos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Expresiones derivadas tales como «alcoxi(C<sub>1-6</sub>)», «alquil(C<sub>1-6</sub>)tio», «alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo» y «alquil(C<sub>1-6</sub>)amino» deben interpretarse en consecuencia.

El término «halógeno», tal como se usa en la presente memoria, se pretende que incluya átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

35 La configuración estereoquímica absoluta del átomo de carbono quiral en el núcleo de iminotetrahidropirimidinona de los compuestos de acuerdo con la invención es como se representa en la fórmula (IIA) de más arriba. Generalmente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 51% (lo que significa que una muestra de los mismos comprende una mezcla de enantiómeros que contiene el 51% o más del enantiómero representado en la fórmula (IIA) y el 49% o menos del enantiómero opuesto). Típicamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 60%. Adecuadamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 75%. Idóneamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 80%. Más idóneamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 85%. Aún más idóneamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 90%. Incluso más idóneamente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 95%. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 99%. Idealmente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una pureza entantiomérica de al menos el 99,9%.

50 Cuando los compuestos de fórmula (IIA) tienen uno o más centros asimétricos adicionales, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen uno o más centros asimétricos adicionales, también pueden existir como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas de aquí en adelante están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (IIA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto (CH<sub>2</sub>C=O) ↔ enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O) ↔ hidroxiiimina (N=COH) o tautómeros imida (NHC=NH) ↔ aminoimina (N=CNH<sub>2</sub>). La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas de aquí en adelante están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario. Además, bajo ciertas circunstancias, p. ej. donde R<sup>2</sup> representa flúor, los compuestos de

fórmula (IIA) pueden existir como atropisómeros. La fórmula (IIA) y las fórmulas representadas de aquí en adelante están destinadas a representar todos los atropisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario.

5 Debe entenderse que cada uno de los átomos presentes en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, de hecho, pueden estar presentes en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose los isótopos más abundantes. Así pues, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de hidrógeno presentes en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, puede estar presente como un átomo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (deuterio) o  $^3\text{H}$  (tritio), preferiblemente  $^1\text{H}$ . De manera similar, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de carbono presentes en la fórmula (IIA), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, puede estar presente como un átomo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , preferiblemente  $^{12}\text{C}$ .

En general,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno o alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ).

Más particularmente,  $\text{R}^1$  representa alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ).

Adecuadamente,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno o alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ).

Típicamente,  $\text{R}^1$  representa alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ).

15 Ilustrativamente,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno, alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ) o hidroxialquilo( $\text{C}_{1-6}$ ).

Más precisamente,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno, alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ) o hidroxialquilo( $\text{C}_{1-4}$ ).

En una primera realización,  $\text{R}^1$  representa hidrógeno. En una segunda realización,  $\text{R}^1$  representa alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), especialmente alquilo( $\text{C}_{1-4}$ ). En una tercera realización,  $\text{R}^1$  representa hidroxialquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), especialmente hidroxialquilo( $\text{C}_{1-4}$ ).

20 Valores ilustrativos de  $\text{R}^1$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo e hidroxietilo.

Valores seleccionados de  $\text{R}^1$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo y 2-hidroxietilo.

Valores típicos de  $\text{R}^1$  incluyen hidrógeno y metilo.

Valores particulares de  $\text{R}^1$  incluyen metilo, etilo e isopropilo.

Idóneamente,  $\text{R}^1$  representa metilo.

25 En una realización,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^2$  representa halógeno, especialmente fluoro o cloro. En un aspecto de la realización,  $\text{R}^2$  representa fluoro. En otro aspecto de la realización,  $\text{R}^2$  representa cloro.

Valores seleccionados de  $\text{R}^2$  incluyen hidrógeno, fluoro y cloro.

Idóneamente,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o fluoro.

30 En una realización,  $\text{R}^3$  representa hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^3$  representa halógeno, especialmente fluoro o cloro. En un aspecto de la realización,  $\text{R}^3$  representa fluoro. En otro aspecto de la realización,  $\text{R}^3$  representa cloro.

Idóneamente,  $\text{R}^3$  representa hidrógeno o fluoro.

En una realización,  $\text{R}^4$  representa hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^4$  representa halógeno, especialmente fluoro o cloro. En un aspecto de la realización,  $\text{R}^4$  representa fluoro. En otro aspecto de la realización,  $\text{R}^4$  representa cloro.

Idóneamente,  $\text{R}^4$  representa hidrógeno o fluoro.

35 En una primera realización,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  representan todos hidrógeno. En una segunda realización,  $\text{R}^2$  representa halógeno, y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  representan, ambos, hidrógeno. En una tercera realización,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  representan, ambos, hidrógeno y  $\text{R}^3$  representa halógeno. En una cuarta realización,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, ambos, halógeno y  $\text{R}^4$  representa hidrógeno. En una quinta realización,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan, ambos, hidrógeno y  $\text{R}^4$  representa halógeno. En una sexta realización,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  representan, ambos, halógeno y  $\text{R}^3$  representa hidrógeno. En una séptima realización,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno, y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  representan, ambos, halógeno. En una octava realización,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  representan todos halógeno.

Idóneamente,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o halógeno;  $\text{R}^3$  representa hidrógeno o halógeno; y  $\text{R}^4$  representa hidrógeno.

En general,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno o halógeno; y  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  representan, ambos, hidrógeno.

45 Según se especificó anteriormente, el anillo X representa un anillo de benceno o piridina, por lo que se entiende que el anillo parcial que encierra el entero X, cuando se toma junto a los dos átomos de carbono del anillo de cinco miembros colindante, representa un anillo de benceno o piridina. En una primera realización, el anillo X representa un

anillo de benceno. En una segunda realización, el anillo X representa un anillo de piridina.

En una primera realización, W representa N. En una segunda realización, W representa C-R<sup>13</sup>.

En una primera realización, Y representa N. En una segunda realización, Y representa C-R<sup>14</sup>.

5 Idóneamente, W representa C-R<sup>13</sup> e Y representa N; o W representa C-R<sup>13</sup> e Y representa C-R<sup>14</sup>; o W representa N e Y representa C-R<sup>14</sup>.

En una primera realización, W representa C-R<sup>13</sup> e Y representa N. En una segunda realización, W representa C-R<sup>13</sup> e Y representa C-R<sup>14</sup>. En una tercera realización, W representa N e Y representa C-R<sup>14</sup>.

En general, R<sup>13</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo o dimetilamino.

Más particularmente, R<sup>13</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo.

10 En una primera realización, R<sup>13</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>13</sup> representa metilo. En una tercera realización, R<sup>13</sup> representa etilo. En una cuarta realización, R<sup>13</sup> representa ciclopropilo. En una quinta realización, R<sup>13</sup> representa ciclobutilo. En una sexta realización, R<sup>13</sup> representa pirrolidinilo, especialmente pirrolidín-1-ilo. En una séptima realización, R<sup>13</sup> representa morfolinilo, especialmente morfolín-4-ilo. En una octava realización, R<sup>13</sup> representa hidroximetilo. En una novena realización, R<sup>13</sup> representa hidroxiisopropilo, especialmente 2-  
15 hidroxiprop-2-ilo. En una décima realización, R<sup>13</sup> representa metoxi. En una undécima realización, R<sup>13</sup> representa amino. En una duodécima realización, R<sup>13</sup> representa metilamino. En una decimotercera realización, R<sup>13</sup> representa dimetilamino. En una decimocuarta realización, R<sup>13</sup> representa bencilamino.

En una primera realización, R<sup>14</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>14</sup> representa ciano. En una tercera realización, R<sup>14</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>), especialmente metilo.

20 Idóneamente, R<sup>14</sup> representa hidrógeno o ciano.

En general, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)tío, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, carboxi,  
25 alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo o dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

Más particularmente, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)tío, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo o dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo. Los valores adicionales incluyen dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>).

Típicamente, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> pueden representar independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltío, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo. Los valores adicionales incluyen hidroxietilo, hidroxiisopropilo y dimetilaminometilo. Otros valores incluyen difluorometilo.

Los valores favorecidos de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1-6</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), carboxi, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

Los valores idóneos de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1-6</sub>), trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), carboxi, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

45 Los valores típicos de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1-6</sub>), trifluorometilo, metilpirazolilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, carboxi, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

Los valores específicos de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxiisopropilo, metoxi, difluorometoxi, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, carboxi, dimetilaminocarbonilo y dimetilaminosulfonilo.

50 Los valores particulares de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxiisopropilo, metoxi, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, carboxilo, dimetilaminocarbonilo y dimetilaminosulfonilo.

Los valores seleccionados de R<sup>15</sup> incluyen hidrógeno, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, metoxi, metilsulfonilo, carboxi, dimetilaminocarbonilo y dimetilaminosulfonilo.

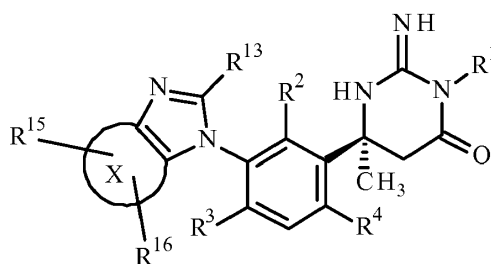
Los valores típicos de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno y halógeno.

5 En una primera realización, R<sup>16</sup> representa hidrógeno. En una segunda realización, R<sup>16</sup> representa halógeno. En un primer aspecto de la realización, R<sup>16</sup> representa fluoro. En un segundo aspecto de la realización, R<sup>16</sup> representa cloro.

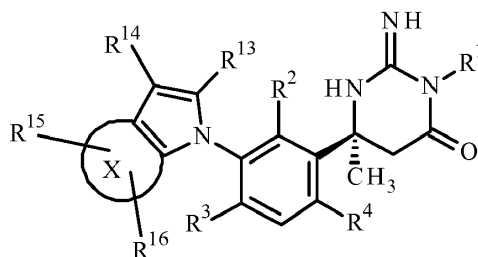
Los valores adecuados de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno, fluoro y cloro.

Los valores idóneos de R<sup>16</sup> incluyen hidrógeno y cloro.

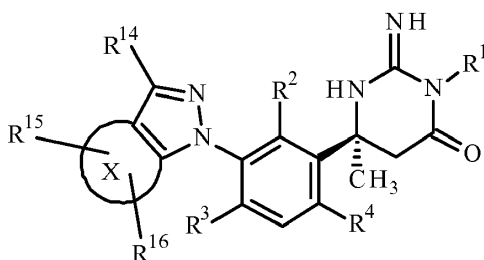
Los subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIA) anteriores están representados por los compuestos de la fórmula (IIA-1), (IIA-2) y (IIA-3), y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIA-1)



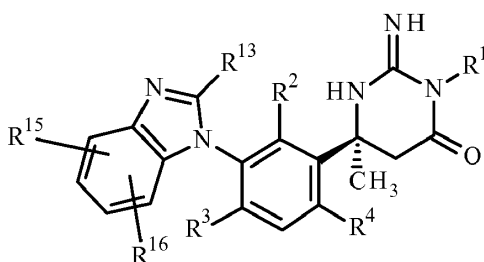
(IIA-2)



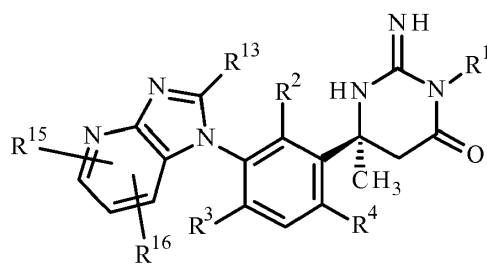
(IIA-3)

en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son tal como se definieron anteriormente.

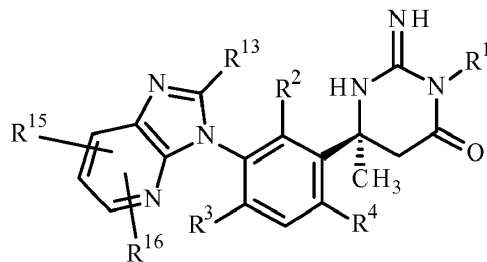
15 Los subgrupos específicos de los compuestos de la fórmula (IIA-1) anteriores incluyen los compuestos de la fórmula (IIA-1a), (IIA-1b) y (IIA-1c), y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIA-1a)



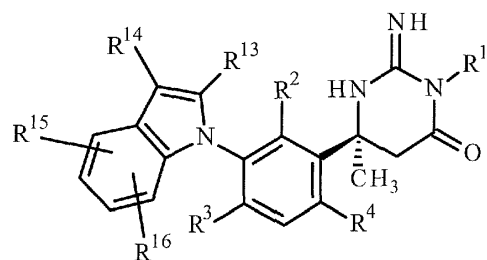
(IIA-1b)



(IIA-1c)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son tal como se definieron anteriormente.

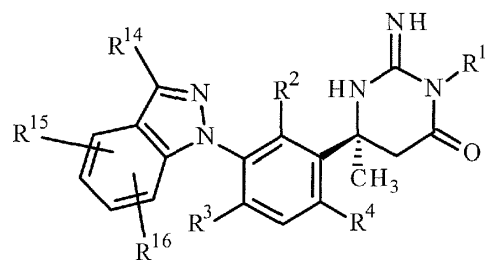
5 Un subgrupo específico de los compuestos de la fórmula (IIA-2) anteriores incluyen los compuestos de la fórmula (IIA-2a) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIA-2a)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Un subgrupo específico de los compuestos de la fórmula (IIA-3) anteriores incluye los compuestos de la fórmula (IIA-3a) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIA-3a)

10

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son tal como se definieron anteriormente.

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.

15

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

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma idónea para la administración

oral, yugal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación.

5 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por los medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); sustancias de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse con los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, 10 soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo idóneo antes de su uso. Las preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, aromatizantes, colorantes o edulcorantes, según convenga.

15 Las preparaciones para la administración oral pueden formularse idóneamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración yugal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

20 Los compuestos de la fórmula (IIA) pueden formularse para la administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección o infusión en bolo. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas de vidrio o envases multidosis, p. ej., viales de vidrio. Las composiciones para la inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo idóneo, p. ej., agua 25 estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la fórmula (IIA) también pueden formularse como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.

30 Para la administración nasal o la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con comodidad en forma de presentación en aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases idóneos.

35 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de las instrucciones de administración.

40 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse con comodidad en una pomada idónea que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción idónea que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

45 Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse con comodidad como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin un conservante, tal como un bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercurio, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.

50 Para la administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse con comodidad como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante idóneo que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del recto, y se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

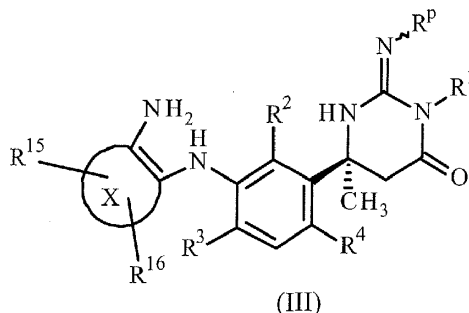
55 La cantidad de un compuesto de uso en la invención que se necesita para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará en función del compuesto elegido y de la afección del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar de alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej., alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o yugal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, p. ej., de



alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación.

Los métodos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula (IIA) según se definieron anteriormente se describen en las solicitudes de patente internacional WO 2008/103351 y WO 2006/041404.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-1) anterior pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $R^{13}$ -CHO con un compuesto de fórmula (III):



- 10 en donde X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son como se definieron anteriormente, y  $R^P$  representa hidrógeno o un grupo protector de N; en presencia de un catalizador de tipo metal de transición; seguido, según sea necesario, por la eliminación de  $R^P$ , el grupo protector de N.

Idóneamente, el catalizador de tipo metal de transición de uso en la reacción anterior es una sal de cobre(II), p. ej., acetato de cobre(II).

La reacción entre el compuesto de fórmula  $R^{13}$ -CHO y el compuesto (III) se logra con comodidad a una temperatura elevada en un disolvente idóneo, p. ej., un alcohol( $C_{1-4}$ ), tal como metanol o etanol.

- 15 En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-1) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $R^{13}$ -CO<sub>2</sub>H con un compuesto de fórmula (III) según se definió anteriormente; seguido, según sea necesario, por la eliminación de  $R^P$ , el grupo protector de N.

- 20 La reacción entre el compuesto de fórmula  $R^{13}$ -CO<sub>2</sub>H y el compuesto (III) se logra con comodidad mezclando los reactivos a una temperatura elevada.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-1) anterior, en donde  $R^{13}$  representa dimetilamino, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar el cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio (reactivo de Vilsmeier) con un compuesto de fórmula (III) según se definió anteriormente; seguido, según sea necesario, por la eliminación de  $R^P$ , el grupo protector de N.

- 25 La reacción entre el reactivo de Vilsmeier y el compuesto (III) se realiza con comodidad a temperatura ambiente en un disolvente idóneo, p. ej., un disolvente clorado tal como diclorometano.

- 30 De manera similar, los compuestos de acuerdo con la invención según se representan por la fórmula (IIA-1) anterior, en donde  $R^{13}$  representa pirrolidín-1-ilo, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar el cloruro de 1-(diclorometilén)pirrolidinio con un compuesto de fórmula (III) como se define más arriba; seguido, según sea necesario, por la retirada de  $R^P$ , el grupo protector de N.

La reacción entre el cloruro de 1-(diclorometilén)pirrolidinio y el compuesto (III) se realiza con comodidad a temperatura ambiente en un disolvente idóneo, p. ej., un disolvente clorado, tal como diclorometano.

- 35 En un procedimiento alternativo, los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-1) anterior, en donde  $R^{13}$  representa metilamino o bencilamino, pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar isotiocianato de metilo o isotiocianato de bencilo, respectivamente, con un compuesto de fórmula (III) como se definió más arriba; seguido, según sea necesario, por la eliminación de  $R^P$ , el grupo protector de N.

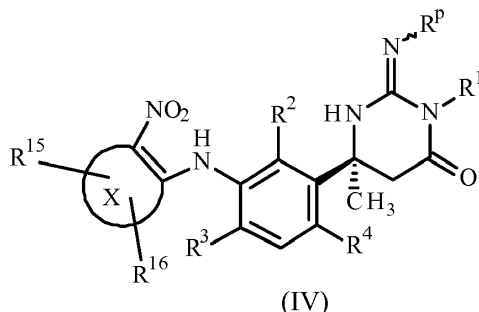
La reacción entre el isotiocianato de metilo o isotiocianato de bencilo y el compuesto (III) se efectúa típicamente en presencia de un agente activador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI). La reacción se realiza con comodidad a una temperatura elevada en un disolvente idóneo, p. ej., tetrahydrofurano o piridina.

- 40 Idóneamente,  $R^P$ , el grupo protector de N, es *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

Donde  $R^P$ , el grupo protector de, N es BOC, la retirada posterior del grupo BOC puede realizarse idóneamente mediante el tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como

ácido trifluoroacético, típicamente a temperatura ambiente en un disolvente idóneo, p. ej., un disolvente clorado tal como diclorometano, o un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

Los intermedios de la fórmula (III) anteriores pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula (IV):



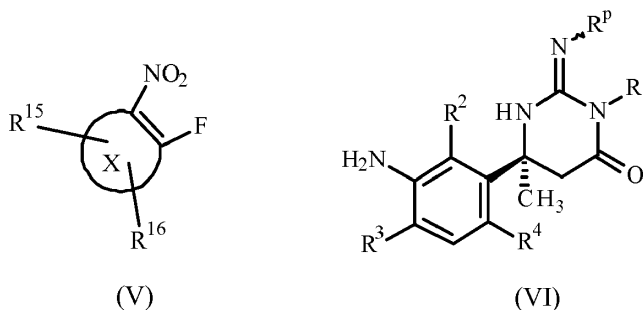
5 en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>p</sup> son como se definieron más arriba; con un agente reductor.

Idóneamente, 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 realizarse con comodidad a temperatura ambiente en un disolvente idóneo, p. ej., un alcohol(C<sub>1-4</sub>), tal como metanol.

10 Como alternativa, el agente reductor puede ser cloruro de estaño(II), en cuyo caso la reacción puede realizarse con comodidad a una temperatura elevada en un disolvente idóneo, p. ej., un alcohol(C<sub>1-4</sub>), tal como etanol.

Como alternativa, el compuesto de la fórmula (IV) puede reducirse por hidrogenación catalítica convencional, en cuyo caso la reacción puede realizarse con comodidad tratando el compuesto (IV) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, p. ej., paladio sobre carbón. La reacción se realizará típicamente a temperatura ambiente en un disolvente idóneo, p. ej., un alcohol(C<sub>1-4</sub>), tal como metanol.

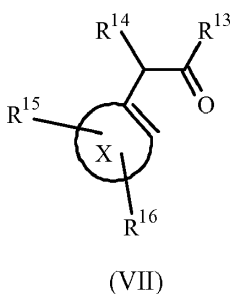
15 Los intermedios de la fórmula (IV) anteriores pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI):



en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>p</sup> son como se definieron más arriba.

20 La reacción generalmente se logrará en presencia de una base, típicamente una base orgánica fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio o *tert*-butil-litio. La reacción se puede efectuar con comodidad en un disolvente idóneo, p. ej., un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-2) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) como se define más arriba con un compuesto de la fórmula (VII):

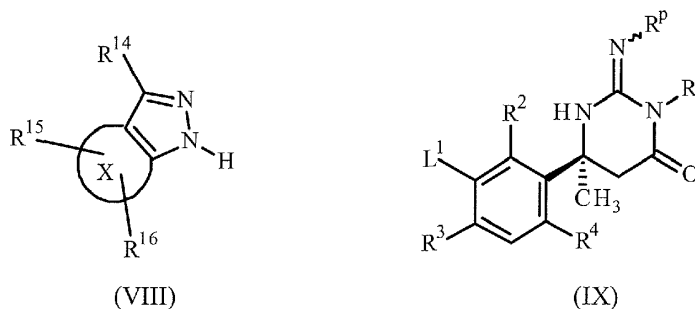


en donde X, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definieron más arriba; y (ii) tratamiento del material resultante con [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno; seguido, según sea necesario, por la retirada de R<sup>P</sup>, el grupo protector de N.

La etapa (i) se efectúa con comodidad a una temperatura elevada en ácido acético.

La etapa (ii) se efectúa con comodidad en un disolvente idóneo, p. ej., un disolvente clorado tal como diclorometano.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención representados por la fórmula (IIA-3) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX):



- 10 en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>P</sup> son como se definieron más arriba, y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente idóneo; en presencia de un catalizador de tipo metal de transición; seguido, según sea necesario, por la retirada de R<sup>P</sup>, el grupo protector de N.

El grupo saliente L<sup>1</sup> es típicamente un átomo de halógeno, p. ej., bromo.

Idóneamente, el catalizador de tipo metal de transición de uso en la reacción anterior es una sal de cobre(II), p. ej., acetato de cobre(II).

- 15 La reacción se realiza con comodidad a una temperatura elevada en un disolvente idóneo, p. ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de piridina.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de las fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o bien por métodos estándares bien conocidos en la técnica.

- 20 Se entenderá que cualquier compuesto de la fórmula (IIA) inicialmente obtenido a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, cuando sea apropiado, ser elaborado posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (IIA) mediante las técnicas conocidas en la materia.

A modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIA-1) en el que R<sup>13</sup> representa hidrógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente de la fórmula (IIA-1), en donde R<sup>13</sup> representa 2-hidroxiprop-2-ilo por tratamiento con acetona en presencia de una base, p. ej., *N*-butil-litio

- 25 Un compuesto de la fórmula (IIA) que contiene un resto *N*-(*tert*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H por tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético.

- 30 Cuando se obtiene una mezcla de productos de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado se puede separar de los mismos en una etapa apropiada por los métodos convencionales, tales como la HPLC preparativa; o la cromatografía en columna que utiliza, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.

- 35 Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de la fórmula (IIA), esto puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros con el uso de cualquier procedimiento convencional idóneo para resolver enantiómeros. Así pues, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, p. ej., sales, se pueden producir por reacción de una mezcla de enantiómeros de la fórmula (IIA), p. ej., un racemato y un compuesto quiral apropiado, p. ej., una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar por cualquier medio cómodo, por ejemplo, por cristalización, y se puede recuperar el enantiómero deseado, p. ej., por tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereómero es una sal. En otro procedimiento de resolución, se puede separar un racemato de la fórmula (IIA) por HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular con el uso de un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Como alternativa, se puede obtener un enantiómero particular al realizar una biotransformación enzimática específica de enantiómero, p. ej., una hidrólisis de éster con una esterasa, y luego se purifica solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del opuesto éster sin
- 40

reaccionar. La cromatografía, la retrocristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermedios o finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

5 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en «Protective Groups in Organic Chemistry», ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 3.<sup>a</sup> edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa posterior conveniente con el uso de los métodos conocidos en la técnica.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la plasmepsina V, al inhibir la actividad aspartil proteasa de la plasmepsina V de *Plasmodium falciparum* (CI<sub>50</sub>) a concentraciones de 50 µM o menos, generalmente de 20 µM o menos, usualmente de 5 µM o menos, típicamente de 1 µM o menos, idóneamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona experta apreciará que un valor de CI<sub>50</sub> más bajo indica un compuesto más activo). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una actividad selectiva de 10 veces, típicamente al menos una actividad selectiva de 20 veces, idóneamente al menos una actividad selectiva de 50 veces, e idealmente al menos una actividad selectiva 100 veces, mayor por la plasmepsina V de *Plasmodium falciparum* que por las enzimas humanas de tipo aspartil proteasa (incluida BACE).

#### **Ensayos de la enzima plasmepsina V**

20 Los ensayos utilizados para medir el efecto de los compuestos problema sobre la actividad de la plasmepsina V se basaron en la transferencia de energía resonante fluorescente (FRET), con el uso de un sustrato peptídico que se había marcado en cada extremo con uno de los pares de FRET EDANS/Dabcyl. La excitación de EDANS da como resultado una transferencia de energía resonante fluorescente a Dabcyl, que lo apaga hasta la oscuridad. La escisión del péptido por la proteasa impide la FRET con un aumento resultante en la emisión fluorescente de EDANS. La inhibición de la proteasa da como resultado una disminución en la señal fluorescente. Los compuestos problema se analizaron en uno u otro de los dos ensayos descritos a continuación.

#### **Ensayo 1 de plasmepsina V**

30 La enzima plasmepsina V se diluyó a 12,5 nM en el tampón del ensayo (citrato de sodio a 50 mM, pH 6,5, Tween 20 al 0,002%). Los compuestos problema se diluyeron en serie 3 veces en DMSO (titulación de 10 puntos), antes de diluirse adicionalmente como 1 en 10 en el tampón del ensayo. El sustrato de la plasmepsina V (número de catálogo de Anaspec 64939) se disolvió en DMSO a 1 mM, antes de diluirse adicionalmente como 1 en 10 en el tampón del ensayo a 100 µM. El compuesto problema diluido (5 µL) se mezcló con la plasmepsina V (40 µL) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de la adición del sustrato diluido (5 µL) de la plasmepsina V. La concentración final de enzima y sustrato fueron 10 nM y 10 µM, respectivamente. La concentración final del compuesto problema varió de 100 000 nM a 5 nM en DMSO al 2%. La señal fluorescente se midió con un lector de placas HT Analyst (excitación a 330 nm, emisión a 485 nm). El efecto compuesto se expresó como porcentaje de inhibición de la señal máxima generada (controles solo con DMSO) después de restar la señal mínima (controles sin enzima) de ambos. El valor de la CI<sub>50</sub> se calculó a partir del porcentaje de inhibición mediante un ajuste logístico de la curva de cuatro parámetros.

#### **Ensayo 2 de plasmepsina V**

40 La enzima plasmepsina V se diluyó a 40 nM en el tampón del ensayo (citrato de sodio a 50 mM, pH 6,5, Tween 20 al 0,002%). Los compuestos problema se diluyeron en serie 2 veces en el tampón del ensayo (valoración de 15 puntos). El sustrato de la plasmepsina V (número de catálogo de Anaspec 64939) se disolvió en DMSO a 1 mM, antes de diluirse adicionalmente como 1 en 25 en el tampón del ensayo a 40 µM. El compuesto problema diluido (12,5 µL) se mezcló con la plasmepsina V (6,25 µL) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de la adición del sustrato de plasmepsina V diluido (6,25 µL). La concentración final de enzima y sustrato fueron 10 nM y 10 µM, respectivamente. La concentración máxima final del compuesto problema varió de 5 µM a 30 µM en DMSO al 1%. La señal fluorescente se midió con un lector de placas SpectraMax Paradigm (excitación a 360 nm, emisión a 465 nm). La intensidad de fluorescencia de las muestras con el compuesto de prueba se usó para calcular el valor de la CI<sub>50</sub> con un ajuste logístico de la curva de cuatro parámetros.

50 Cuando se probó en el ensayo de la enzima plasmepsina V tal como se describió anteriormente (ensayo 1 o ensayo 2), se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos exhibían valores de CI<sub>50</sub> de 50 µM o mejores.

55 Por lo tanto, cuando se prueban en el ensayo de plasmepsina V, los compuestos de los ejemplos adjuntos exhiben valores de CI<sub>50</sub> generalmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 50 µM, usualmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 20 µM, típicamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 µM, idóneamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 µM, apropiadamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, idealmente en el margen de

aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM, y preferiblemente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 25 nM.

## Ejemplos

### Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
DMSO: sulfóxido de dimetilo	THF: tetrahidrofurano
MeOH: metanol	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	EtOH: etanol
NBS: <i>N</i> -bromosuccinimida	TFA: ácido trifluoroacético
LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio	HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	
Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> : diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II)	
PIFA: [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno	
XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo	
XPhos Pd G2: cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)	
h: hora	M: masa
DAD: detector de matriz de diodos	
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento	
LCMS: cromatografía líquida y espectrometría de masas	
ES+: ionización positiva por electropulverización	

5

### Nomenclatura

Los compuestos se nombraron con la ayuda de la versión en red de ACD/Name Batch.

### Condiciones analíticas

10 Los datos de LCMS para todos los ejemplos se determinaron con *Método 1*, *Método 2* o *Método 3* que se describen más adelante.

La HPLC preparativa para todos los compuestos que la requirieron se realizó con *Método 4* o *Método 5* que se describen más adelante.

### *Método 1*

#### Waters Acquity-QDa

15 **Espectrómetro de masas SQD-Fuente ESI**

Voltaje capilar	0,80 kV
Tensión de cono	30 V
Temperatura de la fuente	120 °C
Temperatura de desolvatación	600 °C
Margen de masas	120-800
Frecuencia de muestreo	5 Hz
Columna	Phenomenex Kinetex EVO 1,7 μm 2,1 × 50 mm
Volumen de inyección	1-5 μL
Datos UV	210 a 400 nm

## ES 2 811 329 T3

Temperatura de la muestra	Ambiental
Temperatura de la columna	40 °C
Velocidad de flujo	1 mL/minuto
Disolvente A	Formiato de amonio a 10 mM + amoniaco al 0,1%
Disolvente B	95% de acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de amoníaco

### Gradiente:

Tiempo	%A	%B
0,00	95	5
0,10	95	5
1,10	5	95
1,35	5	95
1,40	95	5
1,60	FINAL	

### Método 2

- 5 Columna: Phenomenex Luna C18 (2) 5 µm 150 × 4,6 mm

Velocidad de flujo	1,5 mL/minuto
Temperatura	Ambiental
Volumen de inyección	20 µL

### Detección:

MS-ESI+  $m/z$  150 a 800

UV-DAD 220-400 nm

Disolvente A	Bicarbonato de amonio a 20 mM en agua (recién preparado y sin ajustar)
Disolvente B	acetonitrilo

10

### Perfil del gradiente:

Tiempo	Disolvente B (%)
0,10	1,5
0,2	10
9,0	99
11,0	99
11,1	10
11,95	10
12,0	10

Se usó un ciclo de acondicionamiento de 2 minutos con las condiciones de partida para reequilibrar la columna.

**Método 3**

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

Volumen de inyección	5,0 µL
Velocidad de flujo	1,00 mL/minuto

**Detección:**

5 MS-ESI+ *m/z* 150 a 800

UV-DAD 220-400 nm

Disolvente A	Formiato de amonio a 5 mM en agua + 0,1% de amoníaco
Disolvente B	acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de amoníaco

**Programa del gradiente:**

De B al 5% a B al 95% en 4,0 minutos; mantener hasta 5,00 minutos;

10 a 5,10 minutos la concentración de B es del 5%; mantener hasta 6,5 minutos

**Método 4**

Sistema: sistema Waters Fractionlynx, con bomba 2545, PDA 2998, colector de fracciones 2767 y un MS 3100 de Waters

15 Columna: Waters XSelect CSH Prep C18, 5 µM, 19 × 100 mm

Velocidad de flujo	19 mL/minuto (+ 1 mL/minuto de acetonitrilo ACD)
Temperatura de la columna	Ambiental
Disolvente A	Solución acuosa de bicarbonato de amonio a 10 mM + ácido fórmico al 0,1%
Disolvente B	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

**Gradiente:**

Tiempo (min)	%A	%B
0	90	10
2,3	90	10
11	70	30
11,5	5	95
13	5	95
13,2	90	10

**Método 5**

Sistema: Shimadzu LC-8A

Columna: YMC ODS 500 × 30 mm, 10 µm

Velocidad de flujo	35 mL/minuto
Disolvente A	ácido fórmico al 0,1% en agua
Disolvente B	ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo
Tiempo (min)	%B
0,01	10
2	10
15	40
20	90
20,10	100
25	100
25,10	10
30	10

**5 Intermedio 1****(NE-2-Metil-N-[1-(3-nitrofenil)etilidén]propano-2-sulfinamida**

Se agitaron (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (95,4 g, 787 mmol), 1-(3-nitrofenil)-etanona (130 g, 787 mmol) y etóxido de titanio(IV) (359 g, 1,57 mol) en THF (1,70 L) a 80 °C durante 16 h. Se le añadió salmuera (1,5 L) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3 × 1 L) y el filtrado se lavó con salmuera (500 mL), y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró. El residuo se trató con 1:1 de éter de *tert*-butilo y metilo:éter de petróleo (1 L) y se filtró. La torta del filtro se secó a 45 °C para dar el compuesto del título (120 g, 63%) como un sólido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,68 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* 8,2, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 2,77-2,89 (m, 3H), 1,34 (s, 9H).

**Intermedio 2****15 (NE)-N-[1-(3-Aminofenil)etilidene]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

A una solución de Raney-Ni (20,1 g, 234 mmol) en MeOH (1,0 L) se le agregó el intermedio 1 (100 g, 372 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h en H<sub>2</sub> (15 psi), y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (88 g, bruto) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,15-7,24 (m, 1H), 6,79 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 3,80 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

**20 Intermedio 3****N-(3-((*E*)-*N*-((*R*)-*tert*-Butilsulfinil)-*C*-metilcarbonimidóil)fenil)carbamato de bencilo**

A una solución del intermedio 2 (100 g, 419 mmol) en THF (1,0 L) se le añadieron DIPEA (108 g, 839 mmol) y cloroformiato de bencilo (107 g, 629 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se le añadió agua (1 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (116 g, 74%) como un aceite amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,89 (br s, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 6H), 6,90-7,02 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,31 (s, 9 H).

**Intermedio 4****(3S)-3-[3-(Benciloxicarbonilamino)fenil]-3-[[(*R*)-*tert*-butilsulfinil]amino]-butanoato de metilo**

30 Una mezcla de Zn (181 g, 2,78 mol) y CuCl (27,5 g, 277 mmol) en THF seco (1,0 L) se calentó a reflujo (70 °C) durante 0,5 h. Se le añadió gota a gota 2-bromoacetato de metilo (85,0 g, 555 mmol) en THF seco (400 mL) para mantenerlo a un reflujo suave (70 °C). La mezcla se enfrió a 0 °C, y luego una solución del intermedio 3 (103 g, 277 mmol) en THF seco (400 mL) se le añadió a 0 °C en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5,5 h. Se le añadió agua (2 L),



luego la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 × 1 L). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:acetato de etilo; R<sub>f</sub> 0,1) para dar el compuesto del título (100 g, 80%) como un sólido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,53 (br s, 1H), 7,18-7,41 (m, 7H), 6,96-7,06 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,00-3,24 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

#### Intermedio 5

##### (3S)-3-Amino-3-[3-(benciloxicarbonilamino)fenil]butanoato de metilo

A una solución del intermedio 4 (150 g, 335 mmol) en MeOH (1,3 L) se le añadió HCl en MeOH (4,5 M, 223,93 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h, y luego se concentró. El residuo se paró con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 L) y acetato de etilo (1,5 L), y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título (60 g, 52%) como un aceite amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,47 (br s, 1H), 7,29-7,41 (m, 6H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,77-2,93 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

#### Intermedio 6

##### (NE)-N-{(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo

A una solución del intermedio 5 (180 g, 525 mmol) y *N*-(metilcarbamiol)carbamato de *tert*-butilo (100 g, 525 mmol) en DMF (2,20 L) se le añadieron EDCI (120 g, 630 mmol) y DIPEA (81,5 g, 630 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se le añadió agua (2,5 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), luego se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (3:1 → 0:1 de éter de petróleo:acetato de etilo; R<sub>f</sub> 0,43) para dar el compuesto del título (118 g, 48%) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,29 (s, 1H), 7,25-7,41 (m, 7H), 6,98 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,12-3,21 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

#### Intermedio 7

##### (NE)-N-[(4S)-4-(3-Aminofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

A una solución del intermedio 6 (59,0 g, 126 mmol) en MeOH (1,20 L) se le añadió Pd/C (12,00 g) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en H<sub>2</sub> a 15 psi. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (1 L), y luego el filtrado se concentró. El residuo se trató con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1, 300 mL), y la mezcla se filtró. La torta del filtro se secó a 45 °C al vacío para dar el compuesto del título (27,5 g, 65%) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,27 (br s, 1H), 7,13 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). MS (ES+) 333 MH<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8

##### (NE)-N-[1-(3-Bromofenil)etilidén]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de 1-(3-bromofenil)etanona (400 g, 2,01 mol) en THF (2,0 L) se le añadieron (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (267,9 g, 2,21 mmol) y titanato de tetraetilo (2300 g, 10,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 22 h, luego se vertió en salmuera (4 L) y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (4 × 500 mL). El filtrado se combinó, se lavó con salmuera (2 × 600 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego se filtró y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (548 g), que se usó sin purificación adicional. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,99 (br s, 1H), 7,78 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

#### Intermedio 9

##### (3S)-3-(3-Bromofenil)-3-[(*R*)-*tert*-butilsilfinil]amino}butanoato de etilo

Se calentaron Zn (802,6 g, 12,3 mol) y CuCl (260,4 g, 2,6 mol) en un flujo de N<sub>2</sub> gaseoso. Se le añadió THF seco (4,3 L) y la suspensión se agitó a 80 °C durante 2 h. Se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetato de metilo (732,1 g, 4,38 mol) en THF seco (0,5 L) para mantener un reflujo suave. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se le añadió una solución del intermedio 8 (530 g, 1,75 mol) en THF seco (0,5 L) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se repartió entre EtOAc (2,4 L) y solución acuosa de ácido cítrico (480 g en 3 L de agua). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2,4 L). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2,4 L), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,4 L) y salmuera (2,4 L). La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (900 g), que se usó sin purificación adicional. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,52 (br s, 1H), 7,39-7,41 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,22 (*J* 8,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 3,25 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 1,83 (s, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (t, *J* 7,2 Hz, 3H).

**Intermedio 10****(3S)-3-Amino-3-(3-bromofenil)butanoato de etilo**

A una solución del intermedio 9 (900,0 g, 2,3 mmol) en EtOAc (900 mL) se le añadió HCl/EtOAc (1 M, 2700 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1,5 h, y luego se repartió entre agua (1,7 L) y éter de petróleo (1,7 L). La capa orgánica se desechó. La fase acuosa se basificó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 M) a pH 8, y luego se extrajo con acetato de etilo (2 × 1,7 L). La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (270,0 g, 68%) como un aceite marrón. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* 10,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 2,82 (*d*, *J* 15,2 Hz, 1H), 2,68 (*d*, *J* 15,2 Hz, 1H), 2,04 (br s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (t, *J* 7,6 Hz, 3H).

**10 Intermedio 11****(NE)-N-[(4S)-4-(3-Bromofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Se agitaron el intermedio 10 (130 g, 450 mmol), *N*-(metilcarbamoil)carbamato de *tert*-butilo (99,4 g, 520 mmol), EDCI (95,8 g, 500 mmol) y DIPEA (234,8 g, 1820 mmol) en DMF seco (1,3 L) a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (2,6 L), y luego se extrajo con acetato de etilo (2 × 2,6 L). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico (2,6 L) y salmuera (2 × 1,3 L), y luego se concentró. El aceite amarillo resultante se trituró con éter de petróleo y acetato de etilo (5:1, 300 mL), luego el sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (104 g, 58%) como un sólido amarillo claro. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,35 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (*d*, *J* 16,4 Hz, 1H), 2,80 (*d*, *J* 16,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

**20 Intermedio 12 (MÉTODO GENERAL Ia)****(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(4-Ciano-2-nitrofenil)amino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidín-2(1H)-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 7 (0,20 g, 0,60 mmol) en THF (15 mL) se le añadió LiHMDS (1,80 mL, 1,80 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, seguido de la adición gota a gota de una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzocianitrilo (0,10 g, 0,60 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se paró con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 64%) como un sólido amarillo. LCMS (método 3, ES+) 479 MH<sup>+</sup>, 3,41 minutos.

**Intermedio 13 (MÉTODO GENERAL 1b)****(NE)-N-[(4S)-4-{3-[(2-Amino-4-cianofenil)amino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidín-2(1H)-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 12 (0,18 g, 0,37 mmol) en MeOH (6 mL) se añadieron formiato de amonio (0,05 g, 0,75 mmol) y polvo de Zn (0,05 g, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 83%) como un sólido amarillo. LCMS (método 3, ES+) 449 MH<sup>+</sup>, 3,17 minutos.

**40 Intermedio 14 (MÉTODO GENERAL 1c)****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil}-1,4-dimetil-6-oxotetrahidropirimidín-2(1H)-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 13 (0,14 g, 0,31 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadieron acetato de cobre(II) (0,11 g, 0,62 mmol) y acetaldehído (0,8 mL) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 90% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 71%) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 373 [M + 1-Boc]<sup>+</sup>, 3,04 minutos.

**50 Intermedio 15****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Cloro-2-nitroanilino)fenil}-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 7 y 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzocianitrilo según el *Método general 1a*.

**Intermedio 16****(6S)-6-[3-(2-Amino-5-cloroanilino)fenil]-2-imino-3,6-dimetil-hexahidropirimidín-4-ona**

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (3,90 g, 17 mmol) a una solución del intermedio 15 (1,7 g, 3,5 mmol) en etanol (68 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con solución acuosa a 2 M de NaOH (100 mL). La capa orgánica se separó con un cartucho separador de fases. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,0 g) como un aceite oscuro.

**Intermedio 17****[(4S)-4-{3-[(5-Cloro-2-nitropiridín-3-il)amino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de la 5-cloro-3-fluoro-2-nitropiridina y del intermedio 7 de acuerdo con el *Método general 1a*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,81 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 3,18 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

**Intermedio 18 (MÉTODO GENERAL 2)****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-cloropiridín-3-il)amino}fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,43 g, 6,34 mmol) a una solución del intermedio 17 (620 mg, 1,26 mmol) en etanol (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de NaOH a 2 M, luego se pasó por un cartucho separador de fases y se evaporó, para proporcionar el compuesto del título (358 mg), que se usó sin purificación adicional.

**Intermedio 19****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Bromo-2-nitroanilino)fenil}-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del 5-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con el *Método general 1a*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,40 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,37 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,93 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

**Intermedio 20****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-bromoanilino)fenil}-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 19 con el *Método general 2*.

**Intermedios 21 y 22**

[BORRADO]

**Intermedio 23****3-Fluoro-*N,N*-dimetil-2-nitrobenzamida**

A una solución de ácido 3-fluoro-2-nitrobenzoico (0,28 g, 1,51 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron EDCI (0,29 g, 1,51 mmol) y HOBT (0,20 g, 1,51 mmol) a 0 °C. Se le añadieron cloruro de dimetilamonio (0,12 g, 1,51 mmol) y trietilamina (0,20 mL, 1,51 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con DCM (2 × 50 mL). La capa orgánica se separó, y luego se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 70% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 80%) como un sólido amarillo.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 2,90 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,42 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H). LCMS (método 3, ES+) 212,90 MH<sup>+</sup>, 2,37 minutos.

**Intermedio 24****2-Fluoro-*N,N*-dimetil-3-nitrobenzamida**

A una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (0,21 g, 1,13 mmol) en DCM (12 mL) se le agregaron EDCI (0,21 g, 1,13 mmol) y HOBT (0,15 g, 1,13 mmol) a 0 °C. Se le añadieron cloruro de dimetilamonio (0,09 g, 1,13 mmol) y

trietilamina (0,16 mL, 1,13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se diluyó con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 77%) como un líquido incoloro.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,98 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H).

#### Intermedio 25

##### 4-Fluoro-*N,N*-dimetil-3-nitrobenzamida

A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (0,24 g, 1,29 mmol) en DCM (16 mL) se le añadieron EDCI (0,24 g, 1,29 mmol) y HOBT (0,17 g, 1,29 mmol) a 0 °C. Se le añadieron cloruro de dimetilamonio (0,10 g, 1,29 mmol) y trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL), salmuera (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 60%) como un sólido amarillo claro.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,05 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 7,37 (dd, *J* 10,3, 8,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* 6,8, 1,9 Hz, 1H).

#### Intermedio 26

##### 1-(2-Fluoro-3-nitrofenil)etanona

Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,13 kg, 0,19 mol) a una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (0,827 kg, 3,6 mol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1,36 kg, 3,6 mol) en 1,4-dioxano (8,27 kg) a 10-30 °C en N<sub>2</sub>. La solución se calentó a 85-95 °C y la temperatura se mantuvo a 85-95 °C durante 4 h en N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a 10-30 °C, luego se le añadieron acetato de etilo (8,27 L) y solución acuosa saturada de KF (4 L). La mezcla se agitó durante 1 h, luego la solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (2 L). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró. El material bruto resultante se combinó con dos lotes similares, y luego se trató con THF (12,5 L) y HCl a 2 N (12,5 L). La mezcla se agitó a 10-25 °C durante 3 h, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 L). La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 L) y salmuera (10 L), y luego se concentró el disolvente. El residuo bruto se purificó por cromatografía (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 4% en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,70 kg, 82%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,21-8,13 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 2,71-2,69 (d, *J* 5,2 Hz, 3H).

#### Intermedio 27

##### (*R*)-(NE)-2-Metil-*N*-[1-(2-fluoro-3-nitrofenil)etilidén]propano-2-sulfinamida

Se agitaron (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (400 g, 3,28 mmol), el intermedio 26 (500 g, 2,73 mmol) y etóxido de titanio(IV) (1,55 kg, 5,45 mol) en THF (5 L) a 60-70 °C durante 16 h. Se le añadió salmuera (1,5 L), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3 × 15 L), luego el filtrado se lavó con salmuera (500 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,2 kg, 51%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,24-8,20 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 2,68 (d, *J* 1,2 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H).

#### Intermedio 28

##### (*R*)-(NE)-*N*-[1-(3-Amino-2-fluorofenil)etilidén]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de Raney-Ni (200 g, 2,38 mol) en MeOH (8,0 L) se le añadió el intermedio 27 (850 g, 2,97 mol). La mezcla se agitó a 30-40 °C durante 36 h en H<sub>2</sub> (15 psi). La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (500 mL). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (720 g, bruto), que se usó sin purificación adicional.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 6,94-6,85 (m, 2H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

#### Intermedio 29

##### *N*-(3-[(*E*)-*N*-(*R*)-*tert*-butilsulfinil]-*C*-metilcarbonimidóil]-2-fluorofenil)-carbamato de bencilo

A una solución del intermedio 28 (720 g, 2,81 mol) en THF (7,00 L) se le añadieron DIPEA (730 g, 5,62 mol) y cloroformiato de bencilo (718 g, 4,22 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. Se le añadió agua (5 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 6 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el compuesto del título (860 g, 61%).  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,62 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 6H), 7,35-7,24 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,20 (s, 9 H).

**Intermedio 30****(3S)-3-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenil]-3-[(R)-tert-butilsulfinil]-amino}butanoato de metilo**

Una mezcla de Zn (293 g, 4,48 mol) y CuCl (63,4 g, 64 mmol) en THF seco (2,50 L) se calentó a reflujo (70 °C) durante 1 h. Se le añadieron 2-bromoacetato de metilo (190,0 g, 198 mmol) y el intermedio 29 (250 g, 64 mmol) a 60-70 °C, y la mezcla se agitó a 60-70 °C hasta que la TLC mostró que se había consumido la mayor parte del material de partida. Se le añadieron acetato de etilo (1,25 L) y una solución de ácido cítrico (1,0 kg) en agua (2,5 L) a la mezcla de reacción a 20-30 °C. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 2,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,0 L), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,0 L) y salmuera (2,0 L). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (910 g, bruto) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,38 (s, 1H), 7,60 (d, J 6 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,12 (s, 9H) (señal de NH ausente).

**Intermedio 31****(3S)-3-Amino-3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenil]butanoato de metilo**

Se añadió HCl (282 g, 7,7 mol) a acetato de etilo (1,8 L) a de -40 °C a -30 °C. Se le añadió una parte alícuota adicional de acetato de etilo (1,8 L) a la solución a 0-30 °C, seguido de la adición del intermedio 30 (900 g, 1,94 mol) a 10-30 °C con agitación. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h, y luego se concentró. El residuo se inactivó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 L) y acetato de etilo (2 × 1,5 L). Las capas acuosas se combinaron y se ajustaron a pH 9-10, y luego se extrajeron con acetato de etilo (4 × 3,6 L). Se concentraron las fases orgánicas combinadas. El residuo bruto se purificó por cromatografía (sílice, malla de 100-200, acetato de etilo al 0-30% en diclorometano) para dar el compuesto del título (260 g, 37%). δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 6H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,90 (d, J 15,2 Hz, 1H), 2,73 (d, J 14,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H) (señal ausente de NH<sub>2</sub> debido a superposición).

**Intermedio 32****(NE)-N-1(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de tert-butilo**

A una solución de N-(metilcarbamotioil)carbamato de tert-butilo (3,91 g, 20,8 mmol) en DMF (70 mL) se le añadieron el intermedio 31 (7,50 g, 20,8 mmol) y EDCI (4,77 g, 24,9 mmol), seguido de la adición de DIPEA (5,50 mL, 31,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se diluyó con H<sub>2</sub>O helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 79%) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,56 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,87 (d, J 16,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,40 (d, J 16,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,10 (t, J 8,40 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 8,10 (br s, 1H), 10,34 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 485,00 MH<sup>+</sup>, 3,52 minutos.

**Intermedio 33****(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-fluorofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

A una solución del intermedio 32 (8,00 g, 16,5 mmol) en MeOH (300 mL) se le añadió Pd/C (4,00 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h con presión de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH (50 mL), y luego el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 86%) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,85 (d, J 16,0 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,42 (d, J 16,0 Hz, 1H), 3,78 (br s, 2H), 6,50 (t, J 7,60 Hz, 1H), 6,74 (t, J 8,40 Hz, 1H), 6,87 (t, J 8,00 Hz, 1H), 10,29 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 351 MH<sup>+</sup>, 2,97 minutos.

**Intermedio 34****1-Bromo-2,4-difluoro-3-nitrobenceno**

A una solución de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 62,8 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80 mL) se le añadió NBS (13,4 g, 75,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió a 0 °C, se vertió en H<sub>2</sub>O helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 2% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11,8 g, 79%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,53 (t, J 10,0 Hz, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H).

**Intermedio 35****1-(2,4-Difluoro-3-nitrofenil)etanona**

5 A una solución del intermedio 34 (7,00 g, 29,5 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (10,6 g, 29,5 mmol) en 1,4-dioxano (42 mL) se le añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,07 g, 1,471 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, y luego se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con solución acuosa saturada de KF (300 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con EtOAc (300 mL), H<sub>2</sub>O (300 mL) y salmuera (300 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El aceite amarillo bruto resultante (9,40 g) se disolvió en THF (30 mL) y se le añadió HCl a 2 N (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,00 g, 73%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,67 (s, 3H), 7,20 (t, J 10,0 Hz, 1H), 8,10-8,16 (m, 1H).

**15 Intermedio 36****(NE)-N-[1-(2,4-Difluoro-3-nitrofenil)etilidén]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

20 A una solución del intermedio 35 (9,00 g, 44,7 mmol) y (R)-2-metil-2-propanosulfinamida (5,41 g, 44,7 mmol) en THF seco (120 mL) se le añadió etóxido de titanio(IV) (20,4 g, 89,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se inactivó con salmuera (300 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (300 mL) y salmuera (300 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (11,0 g, 81%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,31 (s, 9H), 2,79 (s, 3H), 7,16 (t, J 8,80 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H).

**Intermedio 37****25 (NE)-N-[1-(3-Amino-2,4-difluorofenil)etilidén]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

30 A una solución del intermedio 36 (11,0 g, 36,1 mmol) en MeOH (150 mL) se le añadió Raney-Ni (3,07 g, 36,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h con presión de hidrógeno, luego se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 81%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,28 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 3,83 (br s, 2H), 6,84 (t, J 9,20 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H). LCMS (método 3, ES+) 275 MH<sup>+</sup>, 2,65 minutos.

**Intermedio 38****N-(3-{(E)-N-[(R)-tert-Butilsulfinil]-C-metilcarbonimidóil}-2,6-difluorofenil)carbamato de bencilo**

35 A una solución del intermedio 37 (8,00 g, 29,1 mmol) en THF (50 mL) se le añadieron DIPEA (10,3 mL, 58,3 mmol) y cloroformiato de bencilo (7,40 g, 43,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (500 mL) y salmuera (500 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,50 g, 63%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,30 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 7,00 (t, J 9,60 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 5H), 7,57-7,63 (m, 1H). LCMS (método 3, ES+) 409 MH<sup>+</sup>, 3,13 minutos.

**Intermedio 39****(3S)-3-[3-(Benciloxycarbonilamino)-2,4-difluorofenil]-3-(tert-butilsulfinilamino)butanoato de metilo**

45 Una suspensión de CuCl (0,63 g, 6,36 mmol) y Zn (2,07 g, 31,8 mmol) en THF (20 mL) se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se le añadió 2-bromoacetato de metilo (1,06 mL, 9,54 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 70 °C y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 40 minutos. Se le añadió el intermedio 38 (1,30 g, 3,18 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 72%) como un semisólido incoloro. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 3,03 (d, J 16,8 Hz, 1H), 3,31 (d, J 16,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,98 (t, J 8,80 Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 6H). LCMS (método 3, ES+) 483 MH<sup>+</sup>, 3,03 minutos.

**Intermedio 40****(3S)-3-Amino-3-[3-(benciloxicarbonilamino)-2,4-difluorofenil]butanoato de metilo**

A una solución del intermedio 39 (1,10 g, 2,28 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió HCl a 4 M en 1,4-dioxano (2,30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se lavó con éter dietílico (2 × 25 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,98 g, bruto) como un aceite viscoso amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (método 3, ES+) 379 MH<sup>+</sup>, 2,08 minutos.

**Intermedio 41****(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2,4-difluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 40 (0,98 g, 2,59 mmol) y *N*-(metil-carbamotioil)carbamato de *tert*-butilo (0,49 g, 2,59 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron EDCI (0,73 g, 3,88 mmol) y DIPEA (1,14 mL, 6,47 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (120 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 80 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 38%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,88 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,39 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,93 (t, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 5H), 10,32 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 503 MH<sup>+</sup>, 3,37 minutos.

**Intermedio 42****(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2,4-difluorofenil)-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 41 (0,50 g, 0,99 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (0,2 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h con presión de hidrógeno, luego se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,30 g, 82%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,56 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,86 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 6,43-6,49 (m, 1H), 6,77 (t, *J* 9,20 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 369,00 MH<sup>+</sup>, 2,92 minutos.

**Intermedio 43*****N*-[(4-Metoxifenil)metilcarbamotioil]carbamato de *tert*-butilo**

A una suspensión agitada de NaH (1,64 g, 68,3 mmol) en THF (50 mL) se le añadió carbamato de *tert*-butilo (4,00 g, 34,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se le añadió gota a gota 1-(isotiocianatometil)-4-metoxibenceno (4,28 g, 23,9 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, luego se paró con H<sub>2</sub>O fría (160 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 150 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (300 mL) y salmuera (300 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,45 g, 34%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,78 (d, *J* 4,80 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* 8,40 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* 8,40 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

**Intermedio 44****(NE)-N-[(4S)-4-[3-(Benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenil]-1-[(4-metoxi-fenil)metil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 43 (3,40 g, 11,4 mmol) en DMF (40 mL) se le añadieron el intermedio 31 (4,13 g, 11,4 mmol) y EDCI (2,63 g, 13,7 mmol), seguido de la adición de DIPEA (3,04 mL, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (300 mL) y salmuera (300 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 74%) como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,87 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* 15,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,95-5,07 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,67-6,70 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,08 (d, *J* 8,80 Hz, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 8,08 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 591 MH<sup>+</sup>, 3,77 minutos.

**Intermedio 45****(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-fluorofenil)-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

5 A una solución del intermedio 44 (5,00 g, 8,47 mmol) en MeOH (45 mL) se le añadió Pd/C (2,00 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h con presión de hidrógeno, luego se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 80% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 67%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,49 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,83 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,33 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H), 3,81 (br s, 2H), 6,57 (t,  $J$  6,80 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 6,90 (t,  $J$  8,00 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H).

**10 Intermedio 46****Ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico**

15 Una solución agitada de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (1,00 g, 6,02 mmol) en 70% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (12 mL) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2  $\times$  100 mL). La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cristalización con DCM:hexanos (1:10, 100 mL) para proporcionar el compuesto del título (0,58 g, 52%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,64-7,74 (m, 1H), 8,24-8,36 (m, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 13,77 (br s, 1H).

**Intermedio 47****Alcohol 4-fluoro-3-nitrobenzílico**

20 A una solución del intermedio 46 (1,00 g, 5,40 mmol) en THF (10 mL) se le añadió una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (0,24 g, 5,94 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadieron eterato de dietilo y trifluoruro de boro (0,84 g, 5,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con salmuera (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2  $\times$  100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 87%) como un líquido incoloro.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,78 (d,  $J$  3,34 Hz, 2H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 8,09 (d,  $J$  6,68 Hz, 1H) (señal de OH ausente).

**Intermedio 48****30 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(Hidroximetil)-2-nitroanilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 47 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,53 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,65 (d,  $J$  5,25 Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  7,63 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,36 (br s, 1H) (señal de OH ausente). LCMS (método 3, ES+) 483,85  $\text{MH}^+$ , 3,23 minutos.

**35 Intermedio 49 (MÉTODO GENERAL 5)****(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-Amino-4-(hidroximetil)anilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

40 A una solución del intermedio 48 (0,60 g, 1,24 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd/C (0,30 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h con presión de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 80% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 37%) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 453,90  $\text{MH}^+$ , 2,87 minutos.

**Intermedio 50****45 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(Hidroximetil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 49 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 478,00  $\text{MH}^+$ , 2,73 minutos.

**Intermedio 51****1-(4-Fluoro-3-nitrofenil)etanona**

50 A una solución agitada de 1-(4-fluorofenil)etanona (1,10 g, 7,97 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (5 mL) se le añadió una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (2 mL) y  $\text{HNO}_3$  concentrado (1,50 mL) gota a gota a -15 °C. La mezcla de reacción se



agitó a -15 °C durante 80 minutos, luego se vertió en H<sub>2</sub>O helada (120 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 55%) como un sólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,64 (s, 3H), 7,39 (t, *J* 9,30 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,57-8,66 (m, 1H).

#### Intermedio 52

##### 1-(4-Fluoro-3-nitrofenil)etán-1-ol

A una solución del intermedio 51 (0,40 g, 2,18 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,23 g, 6,55 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 79%) como un líquido incoloro.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,53 (d, *J* 6,68 Hz, 3H), 4,98 (d, *J* 3,81 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 8,08 (d, *J* 6,68 Hz, 1H).

#### Intermedio 53

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(1-Hidroxietil)-2-nitroanilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 52 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,51 (s, 3H), 1,51-1,55 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,82-4,88 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,36-7,53 (m, 2H), 8,21 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 10,28-10,40 (m, 1H).

#### Intermedio 54

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-Amino-4-(1-hidroxietil)anilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 53 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 468,00 MH<sup>+</sup>, 2,91 minutos.

#### Intermedio 55

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-Hidroxietil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 54 con el *Método general 1c*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,96 (d, *J* 15,74 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 5,05 (m, 1H), 7,09 (d, *J* 8,11 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, *J* 7,63 Hz, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H) (2H se fusionó con el pico de disolvente).

#### Intermedio 56

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-(4-Acetil-2-nitroanilino)fenil}-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 51 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,52 (s, 9H), 1,58 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,93 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,17 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,46 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 396,00 [M + H-BOC], 3,41 minutos.

#### Intermedio 57

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-(4-Acetil-2-aminoanilino)fenil}-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir de intermedio 56 con el *Método general 1b*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,88 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,17 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 465,95 MH<sup>+</sup>, 3,12 minutos.

#### Intermedio 58

##### (NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Acetil-2-metilbencimidazol-1-il)fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 57 con el *Método general 1c*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,26 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,97 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,35 (br s, 2H), 7,51 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* 7,34 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* 7,34 Hz, 1H), 10,44 (br s, 1H) (2H se fusionó con el pico de disolvente). LCMS (método 3,

ES+) 489,85 MH<sup>+</sup>, 3,01 minutos.

#### Intermedio 59

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-metilbencimidazol-1-il]-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

- 5 A una solución del intermedio 58 (0,18 g, 0,36 mmol) en THF seco (10 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,61 mL, 1,84 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,04 g, 22%) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 506,00 MH<sup>+</sup>, 2,89 minutos.

#### Intermedio 60

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-(4-Hidroxi-2-nitroanilino)fenil]-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

- 15 Preparado a partir del 4-fluoro-3-nitrofenol y del intermedio 7 con el *Método general 1a*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 2,92 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,39 (t, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* 2,93 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H) (señal de OH ausente). LCMS (método 3, ES+) 470,00 MH<sup>+</sup>, 3,01 minutos.

#### Intermedio 61

- 20 **(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-4-hidroxianilino)fenil]-1,4-dimetil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 60 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 440,00 MH<sup>+</sup>, 2,82 minutos.

#### Intermedio 62

- 25 **(NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-Hidroxi-2-metilbencimidazol-1-il]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 61 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 464,05 MH<sup>+</sup>, 2,81 minutos.

#### Intermedio 63

**1-Cloro-3-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno**

- 30 A una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (3 mL) y HNO<sub>3</sub> concentrado (3 mL) se le añadió 1-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,00 g, 5,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar una mezcla del compuesto del título y 2-cloro-4-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1,00 g, 82%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de isómeros) 7,21-7,40 (m, 1H), 7,51 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* 3,42 Hz, 1H), 8,17 (br s, 1H).

#### Intermedio 64

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-Cloro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

- 40 Preparado a partir del intermedio 63 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*. LCMS (método 3, ES+) 556,00 MH<sup>+</sup>, 3,61 minutos.

#### Intermedio 65

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-3-cloro-2-(trifluorometil)anilino]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén}carbamato de *tert*-butilo**

- 45 Preparado a partir del intermedio 64 con el *Método general 1b*. LCMS (método 3, ES+) 526,00 MH<sup>+</sup>, 3,52 minutos.

**Intermedio 66**

**(NE)-N-[(4S)-4-(3-[6-Cloro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-fenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 65 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 550,00 MH<sup>+</sup>, 3,52 minutos.

5 **Intermedio 67**

**(NE)-N-[(4S)-1,4-Dimetil-4-{3-[2-nitro-5-(trifluorometil)anilino]fenil}-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del 2-fluoro-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno y del intermedio 7 con el *Método general 1a*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,71 (s, 3H), 2,93 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,04 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 8,35 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 9,51 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 522,00 MH<sup>+</sup>, 3,79 minutos.

**Intermedio 68**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-Amino-5-(trifluorometil)anilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

15 Preparado a partir del intermedio 67 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,65 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,16 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 4,08 (br s, 2H), 5,31 (br s, 1H), 6,56-6,67 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 2H), 7,04-7,22 (m, 2H), 7,35 (br s, 1H), 10,27 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 492,00 MH<sup>+</sup>, 3,51 minutos.

**Intermedio 69**

**(NE)-N-[(4S)-1,4-Dimetil-4-{3-[2-metil-6-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil}-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

20 Preparado a partir del intermedio 68 con el *Método general 1c*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,96 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,53 (t, *J* 6,85 Hz, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,82 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 10,43 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 516,00 MH<sup>+</sup>, 3,38 minutos.

**Intermedio 70**

25 **Ácido 4-{3-[(2E,4S)-2-*tert*-butoxicarbonilimino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]-anilino}-3-nitrobenzoico**

Preparado a partir del intermedio 46 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,40 (s, 9H), 1,60 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,04-3,08 (m, 1H), 7,14 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* 9,05, 1,71 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* 1,96 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H) (1H fusionado en el pico de disolvente) LCMS (método 3, ES+) 398,00 [M + H-BOC]<sup>+</sup>, 1,91 minutos.

**Intermedio 71**

**Ácido 3-amino-4-{3-[(2E,4S)-2-*tert*-butoxicarbonilimino-1,4-dimetil-6-oxohexahidro-pirimidín-4-il]anilina}benzoico**

35 Preparado a partir del intermedio 70 con el *Método general 5*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,40 (s, 9H), 1,59 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 4,97 (br s, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,96-7,14 (m, 3H), 7,24 (t, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* 1,96 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 12,27 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 368,00 [M + H-BOC]<sup>+</sup>, 1,75 minutos.

**Intermedio 72**

40 **Ácido 1-{3-[(2E,4S)-2-*tert*-butoxicarbonilimino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]-fenil}-2-metilbencimidazol-5-carboxílico**

Preparado a partir del intermedio 71 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 492,00 MH<sup>+</sup>, 1,72 minutos.

**Intermedio 73**

**Ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico**

45 Una solución agitada de 2-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (0,60 g, 3,61 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 70% (15 mL) se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para

proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 82%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,53 (t,  $J$  8,07 Hz, 1H), 8,21 (t,  $J$  6,85 Hz, 1H), 8,34 (t,  $J$  7,34 Hz, 1H), 13,85 (br s, 1H).

#### Intermedio 74

##### 2-Fluoro-*N,N*-dimetil-3-nitrobenzamida

5 A una solución del intermedio 73 (0,55 g, 2,97 mmol) en DCM (12 mL) se le añadieron EDCI (0,56 g, 2,97 mmol) y HOBT (0,40 g, 2,97 mmol) a 0 °C. Se le agregaron dimetilamina (0,24 g, 2,97 mmol) y trietilamina (0,45 mL, 3,26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con DCM (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 70% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 84%) como un sólido blanquecino.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,97 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,38 (t,  $J$  7,83 Hz, 1H), 7,69 (t,  $J$  6,11 Hz, 1H), 8,10 (t,  $J$  7,58 Hz, 1H).

#### Intermedio 75

##### 1-(2-Fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina

15 A una solución del intermedio 74 (0,30 g, 1,41 mmol) en THF (10 mL) se le añadió el complejo de THF de borano (4,24 mL, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 73%) como un líquido incoloro.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,63 (s, 6H), 4,10 (s, 2H), 7,37 (t,  $J$  7,58 Hz, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 8,12 (t,  $J$  7,34 Hz, 1H). LCMS (método 3, ES+) 199,00 MH<sup>+</sup>, 2,88 minutos.

#### Intermedio 76

##### (*NE*)-*N*-[(4*S*)-4-{3-[2-(Dimetilaminometil)-6-nitroanilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

25 Preparado a partir del intermedio 75 y del intermedio 7 con el *Método general 1a*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (s, 9H), 1,61 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 2,74-2,87 (m, 1H), 3,08 (d,  $J$  16,14 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,57 (br s, 1H), 6,68 (d,  $J$  7,83 Hz, 1H), 6,88 (d,  $J$  7,34 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  7,34 Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,05 (d,  $J$  7,83 Hz, 1H), 10,23 (br s, 1H) (1H se fusionó con el pico de disolvente). LCMS (método 3, ES+) 511,00 MH<sup>+</sup>, 3,36 minutos.

#### Intermedio 77

30 (*NE*)-*N*-[(4*S*)-4-{3-[2-Amino-6-(dimetilaminometil)anilino]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 76 con el *Método general 5*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (s, 9H), 1,62 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,82 (d,  $J$  16,14 Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,51-6,60 (m, 3H), 6,68 (d,  $J$  6,85 Hz, 1H), 6,75 (d,  $J$  7,83 Hz, 1H), 6,95 (t,  $J$  7,09 Hz, 1H), 7,15 (t,  $J$  7,09 Hz, 1H), 10,23 (br s, 1H) (NH ausente debido a superposición). LCMS (método 3, ES+) 481,00 MH<sup>+</sup>, 3,61 minutos.

#### Intermedio 78

##### (*NE*)-*N*-[(4*S*)-4-3-[[7-(Dimetilaminometil)-2-metilbencimidazol-1-il]-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 77 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 505,00 MH<sup>+</sup>, 3,15 minutos.

40 **Intermedio 79 (MÉTODO GENERAL 6)**

##### (*NE*)-*N*-[(4*S*)-4-{3-(5-Cloro-2-nitroanilino)-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo

A una solución del intermedio 33 (0,20 g, 0,57 mmol) en THF (10 mL) se le añadió *tert*-butil-litio (1,07 mL, 1,71 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se le añadió 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (0,10 g, 0,57 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se paró con salmuera (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 63%) como un sólido amarillo.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55-1,60 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,93 (d,  $J$  16,14 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,47 (d,  $J$  16,63 Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J$  9,29, 1,96 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,21 (t,  $J$  7,83 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  7,09 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  8,80 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H). LCMS

(método 3, ES+) 506,00 MH<sup>+</sup>, 3,81 minutos.

#### Intermedio 80

**(NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

- 5 Preparado a partir del intermedio 79 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,91 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,49 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,82 (br s, 2H), 5,43 (br s, 1H), 6,60 (t, *J* 7,34 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* 7,83 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* 7,58 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 10,34 (br s, 1H).

#### Intermedio 81

- 10 **(NE)-N-((4S)-4-[3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros del intermedio 80 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 500,00 MH<sup>+</sup>, 3,38 minutos.

#### Intermedio 82

- 15 **(NE)-N-((4S)-4-[3-(5-Cloro-4-metoxi-2-nitroanilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del 5-cloro-1-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenzoceno y del intermedio 33 con el *Método general 6*. LCMS (método 3, ES+) 536,00 MH<sup>+</sup>, 3,75 minutos.

#### Intermedio 83

- 20 **(NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloro-4-metoxianilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 82 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,60 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,90 (d, *J* 16,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,44-6,54 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 10,33 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 506,00 MH<sup>+</sup>, 3,45 minutos.

#### Intermedio 84

- 25 **(NE)-N-((4S)-4-[3-(6-Cloro-5-metoxi-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluoro-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 83 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 530,00 MH<sup>+</sup>, 3,26 minutos.

#### Intermedio 85

- 30 **(NE)-N-((4S)-4-[3-[3-Cloro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]-2-fluoro-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 63 y del intermedio 33 con el *Método general 6*. LCMS (método 3, ES+) 574,00 MH<sup>+</sup>, 3,68 minutos.

#### Intermedio 86

- 35 **(NE)-N-((4S)-4-[3-[6-Amino-3-cloro-2-(trifluorometil)anilino]-2-fluoro-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 85 con el *Método general 1b*. LCMS (método 3, ES+) 544,00 MH<sup>+</sup>, 3,77 minutos.

#### Intermedio 87

- 40 **(NE)-N-((4S)-4-[3-[6-Cloro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 86 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 568,00 MH<sup>+</sup>, 3,60 minutos.

**Intermedio 88 (MÉTODO GENERAL 7)****(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

5 A una solución del intermedio 80 (0,20 g, 0,42 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio (0,14 g, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con DCM (2 × 50 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y salmuera (50 mL), luego se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 61%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 529,00 MH<sup>+</sup>, 3,44 minutos.

**Intermedio 89****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Cloro-2-nitroanilino)-2,4-difluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

15 Preparado a partir del 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno y del intermedio 42 con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,56 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,91 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,42 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* 2,00 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 8,19 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,37 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 524,00 MH<sup>+</sup>, 3,76 minutos.

**Intermedio 90****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2,4-difluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

20 Preparado a partir del intermedio 89 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,88 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,71 (br s, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,72 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 10,33 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 494,00 MH<sup>+</sup>, 3,46 minutos.

**Intermedio 91****(NE)-N-[(4S)-4-{3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2,4-difluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

25 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 90 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 518,00 MH<sup>+</sup>, 3,19 minutos.

**Intermedio 92****(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

30 Preparado a partir del 1,3-difluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno y del intermedio 33 con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,43 (s, 9H), 1,64 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,16 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* 7,20 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* 8,00 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* 8,00 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 10,11 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 558,00 MH<sup>+</sup>, 3,58 minutos.

**Intermedio 93****(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

40 Preparado a partir del intermedio 92 con el *Método general 5*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,43 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,16 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 6,08 (t, *J* 7,20 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* 7,20 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* 7,20 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 528,00 MH<sup>+</sup>, 3,52 minutos.

**Intermedio 94****(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

45 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 93 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 552,00 MH<sup>+</sup>, 3,43 minutos.

**Intermedio 95**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(Dimetilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]-carbamato de *tert*-butilo**

5 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 93 con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 581,00 MH<sup>+</sup>, 3,55 minutos.

**Intermedio 96**

**(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]-fenil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

10 Preparado a partir del 1,3-difluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoceno y del intermedio 45 con el *Método general 6*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,87 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 9,90 (br s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 544,00 MH<sup>+</sup>, 3,28 minutos.

**Intermedio 97**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]-2-fluoro-fenil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

15 Preparado a partir del intermedio 96 con el *Método general 5*.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,87 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,91 (br s, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,31 (t, *J* 8,40 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* 7,20 Hz, 1H), 6,57-6,61 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 3H), 9,92 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 514,00 MH<sup>+</sup>, 3,19 minutos.

**Intermedio 98**

**(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]fenil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

20 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 97 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 538,00 MH<sup>+</sup>, 3,06 minutos.

**Intermedio 99**

**(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-oxo-7-(trifluorometil)-3H-bencimidazol-1-il]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

25 A una solución del intermedio 93 (0,30 g, 0,56 mmol) en THF (40 mL) se le añadieron trifosgeno (0,16 g, 0,56 mmol) y trietilamina (0,14 mL, 1,42 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con DCM (3 × 30 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía  
30 en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 76%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 554,00 MH<sup>+</sup>, 2,62 minutos.

**Intermedio 100**

**N-[2-[*tert*-butil(dimetil)sililoxi]etilcarbamotioil]carbamato de *tert*-butilo**

35 A una solución de tiourea (1,20 g, 15,7 mmol) en THF (200 mL) se le añadió NaH (1,70 g, 70,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,56 g, 34,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, y luego se le añadió NaH (0,64 g, 26,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición de anhídrido trifluoroacético (5,09 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido de la adición de 2-  
40 [2-[*tert*-butil(dimetil)sililoxi]etán-1-amina (4,24 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,20 g, 78%) como un semisólido blanquecino.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,73 (t, *J* 4,8 Hz, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

**Intermedio 101**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-(Benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenil]-1-[2-[*tert*-butil(dimetil)sililoxi]etil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

45 A una solución del intermedio 100 (6,20 g, 18,6 mmol) en DMF (100 mL) se le añadieron el intermedio 31 (6,70 g, 18,6 mmol) y EDCI (5,33 g, 27,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de DIPEA (4,80 g, 37,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó con agua (100  
50

mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua fría (3 × 100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,37 g, 46%) como un semisólido incoloro. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0,03 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 5H), 7,66 -7,72 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,28 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 629,00 MH<sup>+</sup>, 4,38 minutos.

#### Intermedio 102

10 **(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-fluorofenil)-1-{2-[*tert*-butil(dimetil)sililoxi]-etil}-4-metil-6-oxohexahidropirimidin-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

15 A una solución del intermedio 101 (5,30 g, 8,43 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió Pd/C (2,00 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h con presión de hidrógeno, luego se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (3 × 25 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 29%) como un líquido incoloro. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,86 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 6,54 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 495,00 MH<sup>+</sup>, 4,11 minutos.

#### Intermedio 103

##### **N-(Etilcarbamotioil)carbamato de *tert*-butilo**

20 A una suspensión agitada de NaH (3,80 g, 95,4 mmol) en DMF (30 mL) se le añadieron carbamato de *tert*-butilo (10,0 g, 85,4 mmol) y solución de isotiocianatoetano (7,40 mL, 85,4 mmol) en DMF (50 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 3,68 (q, *J* 7,2 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

#### Intermedio 104

##### **(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-fluorofenil)-1-etil-4-metil-6-oxohexahidro-pirimidin-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

30 Preparado a partir del intermedio 31 y del intermedio 103 siguiendo el procedimiento experimental utilizado para la preparación del intermedio 33. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,00 (t, *J* 6,8 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,84 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,82-4,01 (m, 2H), 6,52 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 365,00 MH<sup>+</sup>, 3,17 minutos.

#### Intermedio 105

35 **(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidro-pirimidin-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de la 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona siguiendo el procedimiento experimental utilizado para la preparación del intermedio 33. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,03 (d, *J* 15,6 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* 15,6 Hz, 1H), 5,22 (br s, 2H), 6,44-6,77 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 9,98 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 351,00 MH<sup>+</sup>, 3,12 minutos.

#### Intermedio 106

##### **2-Bromo-1,3,5-trifluoro-4-nitrobenzoceno**

45 A una solución de 2-bromo-1,3,5-trifluorobenceno (15,0 g, 71,4 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (60 mL) se le añadió HNO<sub>3</sub> concentrado (60 mL) gota a gota a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se inactivó con agua (160 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de H<sub>2</sub>O (200 mL) y salmuera (200 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 15% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (16,5 g, 91%) como un aceite amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,99-7,05 (m, 1H).

#### Intermedio 107

##### **1-(2,4,6-Trifluoro-3-nitrofenil)etanona**

50 Preparado a partir del intermedio 106 siguiendo las condiciones de reacción descritas para el intermedio 26. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,62 (s, 3H), 6,94-6,99 (m, 1H).



**Intermedio 108**

**(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2,4,6-trifluorofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidro-pirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

5 Preparado a partir del intermedio 107 siguiendo las condiciones de reacción descritas para el intermedio 33.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,53 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,83 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,53 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 10,42 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 387,00 MH<sup>+</sup>, 3,21 minutos.

**Intermedio 109**

**(NE)-N-[(4S)-1-{2-[tert-Butil(dimetil)sililoxi]etil}-4-{2-fluoro-3-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]fenil}-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

10 Preparado a partir del 1,3-difluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno y del intermedio 102 con el *Método general 6*.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,03 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 2,89 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,36 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,86 (t,  $J$  8,0 Hz, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 10,32 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 702,00 MH<sup>+</sup>, 4,37 minutos.

**Intermedio 110**

15 **(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]-2-fluoro-fenil}-1-{2-[tert-butil(dimetil)sililoxi]etil}-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

Preparado a partir del intermedio 109 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 672,00 MH<sup>+</sup>, 4,28 minutos.

**Intermedio 111**

20 **(NE)-N-[(4S)-1-{2-[tert-Butil(dimetil)sililoxi]etil}-4-{2-fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil}-4-metil-6-oxo-hexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

Preparado a partir del intermedio 110 con el *Método general 1c*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , mezcla de atropisómeros) 0,03 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,69 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,22 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 3H), 3,76-3,86 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 10,19 (s, 1H).

**Intermedio 112**

25 **(NZ)-N-[(4S)-1-{2-[tert-Butil(dimetil)sililoxi]etil}-4-{3-(5-cloro-2-nitro-anilino)-2-fluorofenil}-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]2-carbamato de tert-butilo**

30 Preparado a partir del 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno y del intermedio 102 con el *Método general 6*.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,01 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,92 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,41 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,20 (t,  $J$  8,0 Hz, 1H), 7,41 (t,  $J$  7,2 Hz, 1H), 8,20 (d,  $J$  8,8 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,34 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 650 MH<sup>+</sup>, 4,50 minutos.

**Intermedio 113**

**(NZ)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2-fluorofenil}-1-{2-[tert-butil-(dimetil)sililoxi]etil}-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

35 Preparado a partir del intermedio 112 con el *Método general 1b*.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,03 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,90 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,41 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,95-3,40 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 5,42 (br s, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,75 (t,  $J$  8,4 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,14 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 10,30 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 620,00 MH<sup>+</sup>, 4,55 minutos.

**Intermedio 114**

40 **(NZ)-N-[(4S)-1-{2-[tert-Butil(dimetil)sililoxi]etil}-4-{3-[6-cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-4-metil-6-oxohexahidro-pirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 113 y del cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 673,00 MH<sup>+</sup>, 4,43 minutos.

**Intermedio 115**

45 **(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Cloro-2-nitroanilino)-2,4,6-trifluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de tert-butilo**

Preparado a partir de una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno e intermedio 108 con el *Método general 6*.  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,55 (s, 9H), 1,86 (s, 3H), 2,89 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,56 (d,  $J$  16,4 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$

2,0 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 8,19 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 542,00 MH<sup>+</sup>, 95,3 minutos.

#### Intermedio 116

#### 5 (NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2,4,6-trifluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 115 con el *Método general 1b*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,53 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,87 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,56 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,52 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 10,49 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 512,00 MH<sup>+</sup>, 3,41 minutos.

#### Intermedio 117

#### 10 (NE)-N-((4S)-4-[3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2,4,6-trifluoro-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 116 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 536,00 MH<sup>+</sup>, 3,34 minutos.

#### Intermedio 118

#### 15 (NE)-N-((4S)-4-[2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metoxi-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

A una solución del intermedio 99 (0,24 g, 0,43 mmol) en DCM (70 mL) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,09 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con solución de KHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 37%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 568,00 MH<sup>+</sup>, 3,58 minutos.

#### Intermedio 119

#### 25 (NE)-N-((4S)-4-[3-(5-Cloro-2-nitroanilino)-2-fluorofenil]-1-etil-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir de una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno y del intermedio 104 con el *Método general 6*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,03 (t, *J* 6,85 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,91 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* 8,80, 1,96 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,21 (t, *J* 8,07 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* 7,09 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,37 (br s, 1H).

#### 30 Intermedio 120

#### (NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2-fluorofenil]-1-etil-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 119 con el *Método general 1b*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,01 (t, *J* 6,85 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,87 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 3,85-4,03 (m, 2H), 5,42 (d, *J* 2,93 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* 7,58 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* 7,58 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* 8,07 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* 8,56, 2,20 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* 2,45 Hz, 1H), 10,31 (br s, 1H) (señal de NH<sub>2</sub> ausente). LCMS (método 3, ES+) 490,00 MH<sup>+</sup>, 3,83 minutos.

#### Intermedio 121

#### (NE)-N-((4S)-4-[3-(*-il*)-2-fluorofenil]-1-etil-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 120 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 514,00 MH<sup>+</sup>, 3,53 minutos.

#### Intermedio 122

#### 2-(Difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno

A una solución de 2,6-difluorofenol (1,00 g, 7,69 mmol) en DMF (15 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) se le añadieron clorodifluoroacetato de sodio (2,33 g, 15,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,27 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, y luego se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl (10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se extrajo con éter dietílico (3 × 50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para pagar el compuesto del título (0,60 g bruto) como un líquido incoloro.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,58 (s, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H).

**Intermedio 123****2-(Difluorometoxi)-1,3-difluoro-4-nitrobenceno**

Al H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 mL) se le añadió HNO<sub>3</sub> concentrado (2 mL) gota a gota a -10 °C, seguido de la adición gota a gota del intermedio 122 (0,20 g, 1,11 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 minutos, luego se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 2% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 54%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,67 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H).

**Intermedio 124****10 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(Difluorometoxi)-3-fluoro-6-nitroanilino]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 123 y del intermedio 33 con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,78 (s, 3H), 2,89 (d, *J* 16,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,43 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,83 (t, *J* 9,2 Hz, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 556,00 MH<sup>+</sup>, 3,53 minutos.

**15 Intermedio 125****(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-2-(difluorometoxi)-3-fluoroanilino]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 124 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 526,00 MH<sup>+</sup>, 3,37 minutos.

**Intermedio 126****20 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(Difluorometoxi)-6-fluoro-2-metilbencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 125 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 550,00 MH<sup>+</sup>, 3,31 minutos y 550,00 MH<sup>+</sup>, 3,35 minutos.

**Intermedio 127****25 2-(Difluorometil)-1,3-difluoro-4-nitrobenceno**

Al H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (10 mL) se le añadió HNO<sub>3</sub> concentrado (10 mL) gota a gota a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de 2-(difluorometil)-1,3-difluorobenceno (1,20 g, 7,10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua helada (150 mL) y se extrajo con DCM (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 15% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 64%) como un aceite incoloro. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,98 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 8,24-8,30 (m, 1H).

**Intermedio 128****35 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(Difluorometil)-3-fluoro-6-nitroanilino]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de una mezcla del intermedio 127 y del intermedio 33 con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,58 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,93 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,46 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,30-8,33 (m, 1H), 10,37 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 540,00 MH<sup>+</sup>, 3,49 minutos.

**Intermedio 129****40 (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-2-(difluorometil)-3-fluoroanilino]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 128 con el *Método general 5*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,76 (s, 3H), 2,86 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,42 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,79 (br s, 2H), 5,86 (br s, 1H), 6,37 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,60 (t, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 10,35 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 510,00 MH<sup>+</sup>, 3,37 minutos.

**Intermedio 130**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(Difluorometil)-6-fluoro-2-metilbencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 129 con el *Método general 1c*. LCMS (método 3, ES+) 534,00 MH<sup>+</sup>, 3,25 minutos.

**Intermedio 131**

**(NE)-N-[(4S)-4-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 168 (0,40 g, 0,74 mmol) en THF (20 mL) se le añadió *n*-butil-litio (1,31 mL, 2,23 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y luego se le añadió acetona (0,20 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para pagar el compuesto del título (0,55 g bruto) como un sólido marrón que se utilizó tal cual sin purificación adicional. LCMS (método 3, ES+) 596,00 MH<sup>+</sup>, 3,40 minutos.

**Intermedio 132 (MÉTODO GENERAL 8)**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Cloro-2-(metilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluoro-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 80 (0,30 g, 0,63 mmol) en THF (50 mL) se le añadió isotiocianato de metilo (0,13 g, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 16 h, y luego se le añadió EDCI (0,11 g, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, luego se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 74%) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 515,00 MH<sup>+</sup>, 3,32 y 3,36 minutos.

**Intermedio 133 (MÉTODO GENERAL 9)****2-Cloro-4-fluoro-5-nitrobenzonitrilo**

A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,50 g, 3,22 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (5 mL) se le añadió KNO<sub>3</sub> (0,65 g, 6,45 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 h, luego se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 10% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 54%) como un líquido amarillo. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,29 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* 8,00 Hz, 1H).

**Intermedio 134**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Cloro-4-ciano-2-nitroanilino)-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de una mezcla del intermedio 133 y del intermedio 33 con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,82 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 6,51 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 9,69 (m, 1H), 10,39 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 531,00 MH<sup>+</sup>, 3,59 minutos.

**Intermedio 135**

**(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-cloro-4-cianoanilino)-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 134 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,91 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 3,77 (br s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 501,00 MH<sup>+</sup>, 3,43 minutos.

**Intermedio 136**

**(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-Cloro-5-ciano-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 135 y del cloruro de

(diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 454,00 [M + H-BOC]<sup>+</sup>, 3,38 minutos.

#### Intermedio 137

##### 5-Cloro-3-fluoro-2-nitrobenzonitrilo

Preparado a partir del 3-cloro-5-fluorobenzonitrilo con el *Método general 9*. LCMS (método 3, ES+) 242,00 [M + H + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 2,31 minutos.

#### Intermedio 138

##### (NE)-N-((4S)-4-[3-(5-Cloro-3-ciano-2-nitroanilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir de una mezcla del intermedio 137 y del intermedio 33 con el *Método general 6*. LCMS (método 3, ES+) 531,00 MH<sup>+</sup>, 3,55 minutos.

#### Intermedio 139

##### (NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloro-3-cianoanilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 138 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 501,00 MH<sup>+</sup>, 3,58 minutos.

#### 15 Intermedio 140

##### (NE)-N-((4S)-4-[3-(2-Amino-3-cianoanilino)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 138 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 467,00 MH<sup>+</sup>, 3,37 minutos.

#### Intermedio 141

#### 20 (NZ)-N-((4S)-4-[3-[6-Cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)benzimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 139 y del cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 554,00 MH<sup>+</sup>, 3,60 minutos.

#### Intermedio 142

#### 25 (NZ)-N-((4S)-4-[3-[4-Ciano-2-(dimetilamino)benzimidazol-1-il]-2-fluoro-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado a partir del intermedio 140 y del cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 520,00 MH<sup>+</sup>, 3,34 minutos.

#### Intermedio 143

#### 30 (NZ)-N-((4S)-4-[2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-(metilamino)-7-(trifluorometil)-benzimidazol-1-il]fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 93 con el *Método general 8*. LCMS (método 3, ES+) 567,00 MH<sup>+</sup>, 3,28 minutos.

#### Intermedio 144 (MÉTODO GENERAL 10)

#### 35 (NE)-N-((4S)-4-[3-(6-Cloro-2-oxo-3H-benzimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén)carbamato de *tert*-butilo

A una solución del intermedio 80 (0,50 g, 1,05 mmol) en THF (50 mL) se le añadieron trietilamina (0,43 g, 3,15 mmol) y trifosgeno (0,31 g, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,37 g, 70%) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 502,00 MH<sup>+</sup>, 3,15 minutos.

40

**Intermedio 145 (MÉTODO GENERAL 11)****(6S)-6-[3-(2,6-Diclorobencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

5 Una solución agitada del intermedio 144 (0,25 g, 0,49 mmol) en POCl<sub>3</sub> (10 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h, y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,30 g bruto) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 420,00 MH<sup>+</sup>, 2,76 minutos.

**Intermedio 146****(NE)-N-[(4S)-4-[3-(6-Cloro-2-oxo-3H-bencimidazol-1-il)-2,4-difluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

10 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 90 con el *Método general 10*. LCMS (método 3, ES+) 520,00 MH<sup>+</sup>, 3,19 minutos.

**Intermedio 147****(NE)-N-[(4S)-4-[3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2,4-difluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

15 Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir de intermedio 90 y cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 547,00 MH<sup>+</sup>, 3,49 minutos.

**Intermedios 148 a 150**

[BORRADO]

**Intermedio 151**

20 **(NZ)-N-[(4S)-4-[3-[2-(Bencilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 93 (0,50 g, 0,94 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió isotiocianato de bencilo (0,42 g, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, y luego se le añadió EDCI (0,36 g, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 33%, mezcla de atropisómeros) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 643,00 MH<sup>+</sup>, 3,46 minutos.

**Intermedio 152 (MÉTODO GENERAL 12)**

30 **(NZ)-N-[(4S)-4-[3-[2-Ciclobutil-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 93 (0,20 g, 0,37 mmol) en MeOH (6 mL) se le añadieron acetato de cobre(II) (0,13 g, 0,75 mmol) y ciclobutanocarbaldehído (0,16 g, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 67%, mezcla de atropisómeros) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 592,00 MH<sup>+</sup>, 3,75 minutos.

**Intermedio 153**

40 **(NZ)-N-[(4S)-4-[3-(6-Cloro-2-ciclobutilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 80 con el *Método general 12*. LCMS (método 3, ES+) 540,00 MH<sup>+</sup>, 3,67 minutos.

**Intermedio 154**

45 **(NZ)-N-[(4S)-4-[3-[2-Ciclopropil-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 93 (0,10 g, 0,18 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron acetato de cobre(II) (0,07 g, 0,37 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (0,07 mL, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h,

y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 91%, mezcla de atropisómeros) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 578,00 MH<sup>+</sup>, 3,67 minutos.

#### Intermedio 155

##### **(6S)-6-{3-[2-Cloro-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 99 con el *Método general 11*. LCMS (método 3, ES+) 472,00 MH<sup>+</sup>, 2,84 minutos.

#### Intermedio 156

##### **(NE)-N-[(4S)-4-{4-Fluoro-3-[3-fluoro-6-nitro-2-(trifluorometil)anilino]-fenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de una mezcla del intermedio 105 y de 1,3-difluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno con el *Método general 6*. LCMS (método 3, ES+) 558,00 MH<sup>+</sup>, 3,53 minutos.

#### Intermedio 157

##### **(NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-Amino-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]-4-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 156 con el *Método general 5*. LCMS (método 3, ES+) 528,00 MH<sup>+</sup>, 3,41 minutos.

#### Intermedio 158

##### **(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-(Dimetilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]-4-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 157 y de cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 581,00 MH<sup>+</sup>, 3,51 minutos.

#### Intermedio 159

##### **(NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-Cloro-2-nitroanilino)-4-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir de una mezcla del intermedio 105 y de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno con el *Método general 6*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,42 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,11 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* 2,00, 9,2 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 8,16 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H) 9,97 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 506,00 MH<sup>+</sup>, 3,77 minutos.

#### Intermedio 160

##### **(NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-Amino-5-cloroanilino)-4-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 159 con el *Método general 1b*. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,40 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,02 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,65-6,73 (m, 3H), 6,81 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 9,89 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 476,00 MH<sup>+</sup>, 3,46 minutos.

#### Intermedio 161

##### **(NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-4-fluorofenil}-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 160 y de cloruro de (diclorometilén)dimetilamonio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 529,00 MH<sup>+</sup>, 3,42 minutos.

#### Intermedio 162

##### **1-(2-Cloro-3-nitrofenil)etanona**

Preparado a partir del 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenceno siguiendo las condiciones de reacción descritas para el intermedio 26. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,62 (s, 3H), 7,70 (t, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* 1,6, 8,0 Hz, 1H).

**Intermedio 163****(NE)-N-[(4S)-4-(3-Amino-2-clorofenil)-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 162 siguiendo las condiciones de reacción descritas para el intermedio 33.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,55 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,83 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,76 (d,  $J$  16,8 Hz, 1H), 4,20 (br s, 2H), 6,69 (d,  $J$  8,0 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J$  8,0 Hz, 1H), 7,03 (t,  $J$  8,0 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H). LCMS (método 3, ES+) 367,00 MH<sup>+</sup>, 3,18 minutos.

**Intermedio 164****(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-3-(5-cloro-2-nitroanilino)fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 163 y del 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno con el *Método general 6*.

**Intermedio 165****(NE)-N-[(4S)-4-[3-(2-Amino-5-cloroanilino)-2-clorofenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado a partir del intermedio 164 con el *Método general 1b*. LCMS (método 3, ES+) 492,00 MH<sup>+</sup>, 2,2 minutos.

**Intermedio 166****(NE)-N-[(4S)-4-[2-Cloro-3-[6-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencimidazol-1-il]-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 165 y de cloruro de 1-(diclorometilén)pirrolidinio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 571,00 MH<sup>+</sup>, 2,16 minutos.

**Intermedio 167****(NE)-N-[(4S)-1-{2-[*tert*-Butil(dimetil)sililoxiletil]-4-[3-[6-cloro-2-(pirrolidín-1-il)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-4-metil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

Preparado como una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 113 y de cloruro de 1-(diclorometilén)pirrolidinio con el *Método general 7*. LCMS (método 3, ES+) 699,00 MH<sup>+</sup>, 2,60 minutos.

**Intermedio 168****(NE)-N-[(4S)-4-[2-Fluoro-3-[6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-fenil]-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-2-ilidén]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución del intermedio 93 (0,45 g, 0,85 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadieron acetato de cobre(II) (0,30 g, 1,70 mmol) y HCHO (0,06 mL, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, EtOAc al 30-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 88%) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 538,00 MH<sup>+</sup>, 3,46 minutos.

**Ejemplo 1 (MÉTODO GENERAL 3)****1-{3-[(4S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo**

A una solución del intermedio 14 (0,10 g, 0,21 mmol) en DCM (6 mL) se le añadió TFA (0,2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter dietílico (100 mL), luego se liofilizó y se secó al vacío para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (0,07 g, 95%) como un sólido marrón.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,22 (d,  $J$  16,7 Hz, 1H), 3,50 (d,  $J$  16,2 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H), 7,56-7,66 (m, 4H), 7,71 (d,  $J$  7,6 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H). LCMS (método 1, ES+) 373 MH<sup>+</sup>, 0,64 minutos.

**Ejemplo 2****1-{3-[(4S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-*N,N*,2-trimetil-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida**

Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 7 y del intermedio 23 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 419 MH<sup>+</sup>, 0,59 minutos.



**Ejemplo 3****1-{3-[(4S)-2-Amino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-2-metil-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA a partir del 3-fluoro-2-nitrobenzonitrilo y del *intermedio 7* de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 373 MH<sup>+</sup>, 0,65 minutos.

5 **Ejemplo 4****Ácido 1-{3-[(4S)-2-amino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-2-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico**

Preparado como la sal de TFA a partir del ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico y del *intermedio 7* de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 392 MH<sup>+</sup>, 0,43 minutos.

**Ejemplo 5**10 **1-{3-[(4S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-7-carboxamida**

Preparado como la sal de TFA a partir del *intermedio 7* y del *intermedio 24* de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 419 MH<sup>+</sup>, 0,55 minutos.

**Ejemplo 6**15 **1-{3-[(4S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida**

Preparado como la sal de TFA a partir del *intermedio 7* y del *intermedio 25* de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 419 MH<sup>+</sup>, 0,58 minutos.

**Ejemplo 7**20 **(6S)-2-Imino-3,6-dimetil-6-{3-[2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Se colocaron el ejemplo 8 (113 mg, 0,26 mmol), (XPhos) cloruro de paladio(II) fenetilamina (10,0 mg, 0,013 mmol), *tert*-butóxido de potasio (45 mg, 0,39 mmol), 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (68 mg, 0,32 mmol) en un matraz de fondo redondo y se desgasificó la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno, mientras se calentaba a 65 °C durante una noche, y luego se calentó a 80 °C durante otras 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL), y luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto resultante se purificó en Biotage Isolera 4 (SNAP C18, 12 g KP), eluyéndolo con un gradiente de acetonitrilo al 0-50% (que contiene ácido fórmico al 0,1%) en ácido acético acuoso (10 mM), para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 34%). δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (d, J 16,0 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). LCMS (método 1, ES+) 428 MH<sup>+</sup>, 1,45 minutos.

**Ejemplo 8****(6S)-6-[3-(6-Bromo-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

35 Preparado como la sal de TFA a partir del *intermedio 20* de acuerdo con el *Método general 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 427 MH<sup>+</sup>, 1,24 minutos.

**Ejemplo 9****(6S)-6-[3-(6-Cloro-2-etil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

40 Se añadió ácido propiónico (2 mL) al *intermedio 16* (150 mg, 0,3275 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación. El material bruto se disolvió en EtOAc, y luego la solución se neutralizó con solución acuosa de NaOH a 2 M. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y luego se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2%) como un sólido liofilizado pálido. δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,30 (s, 1H), 7,73-7,51 (m, 4H), 7,42 (dt, J 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J 1,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J 16,0 Hz, 1H), 2,72 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,21 (t, J 7,5 Hz, 3H). LCMS (método 1, ES+) 396 MH<sup>+</sup>, 0,74 minutos.

**Ejemplo 10****1-{3-[(4S)-2-lmino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-2-metil-1H-bencimidazol-7-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA a partir del 2-fluoro-3-nitrobenzonitrilo y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (d, *J* 4,9 Hz, 3H), 3,20 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* 16,6, 7,34 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,72 (m, 5H), 8,02 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 10,41-10,52 (m, 1H). LCMS (método 1, ES+) 373 MH<sup>+</sup>, 0,61 minutos.

**Ejemplo 11****(6S)-2-lmino-3,6-dimetil-6-{3-[2-metil-4-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-fenil}tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 1-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)benzeno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,23 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* 16,6 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 1H), 10,47 (s, 1H). LCMS (método 1, ES+) 416 MH<sup>+</sup>, 0,78 minutos.

**Ejemplo 12**

15 **(6S)-2-lmino-3,6-dimetil-6-{3-[2-metil-6-(metilsulfonyl)-1H-bencimidazol-1-il]-fenil}tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)-1-nitrobenzeno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 426 MH<sup>+</sup>, 0,60 minutos.

**Ejemplo 13****(6S)-6-[3-(2,5-Dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridín-3-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetil-tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

20 Preparado como la sal de TFA a partir de la 2-fluoro-6-metil-3-nitropiridina y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 7*. LCMS (método 1, ES+) 363 MH<sup>+</sup>, 1,07 minutos.

**Ejemplo 14****(6S)-2-lmino-3,6-dimetil-6-{3-[2-metil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-fenil}tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

25 Preparado como la sal de TFA a partir del 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,68 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,23 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,69-7,77 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 10,70 (br s, 1H) (3H sumergido en el pico de disolvente). LCMS (método 1, ES+) 416 MH<sup>+</sup>, 1,30 minutos.

**Ejemplo 15**

30 **(6S)-2-lmino-3,6-dimetil-6-{3-[2-metil-7-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]-fenil}tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benzeno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,63 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,20 (d, *J* 16,1 Hz, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 7,41 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,99 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 10,53-10,64 (m, 1H). LCMS (método 1, ES+) 416 MH<sup>+</sup>, 1,34 minutos.

**Ejemplo 16****(6S)-6-[3-(6-Cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridín-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 18 de acuerdo con el *Método general 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 384 MH<sup>+</sup>, 0,65 minutos.

40 **Ejemplo 17**

**(6S)-6-[3-[6-Cloro-2-(hidroximetil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Se añadió ácido glicólico (199 mg, 2,62 mmol) al intermedio 16 (150 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo bruto se disolvió en EtOAc, y luego la solución se neutralizó con solución acuosa de NaOH a 2 M. La capa orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 17%) como un sólido liofilizado pálido.  $\delta_H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,73 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s,

1H), 4,55 (s, 3H), 3,12 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* 16,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H).

#### Ejemplo 18

##### (6S)-6-[3-(6-Cloro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Se añadió ácido fórmico (1,8 mL, 41 mmol) al intermedio 16 (100 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo bruto se disolvió en EtOAc, y luego la solución se neutralizó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y entonces se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 39%) como un sólido blanco liofilizado. LCMS (método 1, ES+) 368 MH<sup>+</sup>, 0,70 minutos.

#### Ejemplo 19

##### 1-{3-[(4S)-2-Imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-N,N,2-trimetil-1H-bencimidazol-6-sulfonamida

Preparado como la sal TFA a partir de la 3-fluoro-N,N-dimetil-4-nitrobenceno-1-sulfonamida y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 455 MH<sup>+</sup>, 0,66 minutos.

#### Ejemplo 20

##### (6S)-2-Imino-6-[3-(6-metoxi-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal de TFA a partir del 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 378 MH<sup>+</sup>, 1,19 minutos.

#### Ejemplos 21 A 23

[BORRADO]

#### Ejemplo 24

##### 6-Cloro-1-{3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}-2-metil-1H-indol-3-carbonitrilo

Se suspendieron 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanonitrilo (210 mg, 1,083 mmol), intermedio 7 (300 mg, 0,903 mmol) y tamices moleculares (200 mg) en ácido acético (2,5 mL) en un vial para microondas. La reacción se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 20 minutos, y luego el disolvente se eliminó por evaporación. El aceite resultante se disolvió en DCM. La solución se enfrió a 0 °C, y luego se le añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (232 mg, 0,540 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se adsorbió sobre sílice (3 g) y se pasó a través de 10 g de sílice, eluyendo con DCM al 100% (100 mL), y luego con MeOH/DCM al 5% (200 mL). El sólido blanquecino resultante se purificó por HPLC preparativa (tampón de TFA al 0,2%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (48,5 mg, 13%) como un sólido amarillo pálido. δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,41 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,49-7,71 (m, 4H), 10,21 (br s, 1H), 11,58 (br s, 1H). LCMS (método 1, ES+) 406 MH<sup>+</sup>, 0,82 minutos.

#### Ejemplo 25

##### (6S)-6-[3-(5,6-Dicloro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal de TFA a partir del 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 2, ES+) 417 MH<sup>+</sup>, 5,19 minutos.

#### Ejemplo 26

##### (6S)-6-[3-(7-Cloro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal de TFA a partir del 1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 2, ES+) 382 MH<sup>+</sup>, 4,52 minutos.

#### Ejemplo 27

##### (6S)-6-[3-(4-Cloro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal de TFA a partir del 1-cloro-3-fluoro-2-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 2, ES+) 382 MH<sup>+</sup>, 4,56 minutos.

**Ejemplo 28****(6S)-6-[3-(6-Cloro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,27 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* 16,3 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,91-7,72 (m, 4H), 8,98 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). LCMS (método 1, ES+) 382 MH<sup>+</sup>, 1,26 minutos.

**Ejemplo 29****1-[3-[(4S)-2-lmino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil]-2-metil-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA a partir del 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 1, ES+) 373 MH<sup>+</sup>, 1,15 minutos.

**Ejemplo 30****(6S)-2-lmino-3,6-dimetil-6-[3-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]tetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 1-fluoro-2-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,24 (d, *J* 16,63 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,76 (m, 2H), 10,66 (s, 1H). LCMS (método 1, ES+) 348 MH<sup>+</sup>, 0,67 minutos.

**Ejemplo 31****(6S)-6-[3-(5-Cloro-1H-indazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Se suspendieron el intermedio 11 (20 mg, 0,045 mmol), 5-cloro-1H-indazol (8 mg, 0,054 mmol) y acetato de cobre(II) (15 mg, 0,081 mmol) en DMF (0,25 mL). Se le añadió piridina (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. LCMS (método 2, ES+) 368 MH<sup>+</sup>, 5,33 minutos.

**Ejemplo 32****(6S)-6-[3-(5-Cloro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno y del intermedio 7 de acuerdo con los *Métodos generales 1a, 1b y 1c* seguido por el *Método general 3*. LCMS (método 2, ES+) 382 MH<sup>+</sup>, 4,74 minutos.

**Ejemplos 33 A 35**

[BORRADO]

**Ejemplo 36****(6S)-6-[3-[5-(Hidroximetil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 50 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,69 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 7,15 (d, *J* 8,11 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* 8,11 Hz, 1H), 7,56-7,82 (m, 5H), 8,72 (br s, 2H), 10,41-10,55 (m, 1H) (3H se fusionó con el pico de disolvente). LCMS (método 3, ES+) 378,00 MH<sup>+</sup>, 1,51 minutos.

**Ejemplo 37****(6S)-6-[3-[5-(1-Hidroxietil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 55 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,37 (d, *J* 5,79 Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,24 (d, *J* 16,42 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* 16,42 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* 6,28 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* 8,21 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* 8,21 Hz, 1H), 7,50-7,80 (m, 5H), 10,48 (br s, 1H) (5H se fusionó con el pico de disolvente). LCMS (método 3, ES+) 392,00 MH<sup>+</sup>, 1,62 minutos.

**Ejemplo 38****(6S)-6-[3-[5-(1-Hidroximetil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 59 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,44 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,80 (d, *J* 15,65 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 6,99 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,68 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H) (3H se fusionó con el pico

de disolvente). LCMS (ESI) 406,00 MH<sup>+</sup>, 1,64 minutos.

#### Ejemplo 39

##### (6S)-6-[3-(5-Hidroxi-2-metilbencimidazol-1-il)fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

5 Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 62 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,68 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,23 (d, *J* 16,14 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,52-7,82 (m, 5H), 9,64 (s, 1H), 10,30-10,49 (m, 1H) (4H se fusionó con el pico de disolvente). LCMS (método 3, ES+) 364,00 MH<sup>+</sup>, 1,53 minutos.

#### Ejemplo 40

##### (6S)-6-[3-[6-Cloro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

10 Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 66 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,05 (d, *J* 6,36 Hz, 3H), 3,19 (dd, *J* 16,63, 3,91 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* 16,63, 5,38 Hz, 1H), 7,41-7,68 (m, 5H), 7,95 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 10,37 (d, *J* 16,63 Hz, 1H) (señal de NH ausente). LCMS (método 3, ES+) 450,00 MH<sup>+</sup>, 2,34 minutos.

#### Ejemplo 41

##### (6S)-2-Imino-3,6-dimetil-6-[3-[2-metil-6-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-fenil]hexahidropirimidín-4-ona

15 Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 69 con el *Método general 3*.  $\delta_H$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,55 (d, *J* 16,63 Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,60 (d, *J* 6,36 Hz, 1H), 7,64-7,81 (m, 5H), 7,89 (d, *J* 7,83 Hz, 1H) (señales de NH ausentes). LCMS (método 3, ES+) 416,00 MH<sup>+</sup>, 2,26 minutos.

#### Ejemplo 42

##### Ácido 1-[3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil]-2-metilbencimidazol-5-carboxílico

20 Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 72 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 392,00 MH<sup>+</sup>, 1,24 minutos.

#### Ejemplo 43

##### (6S)-6-[3-[7-(Dimetilaminometil)-2-metilbencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

25 Preparado como la sal de TFA a partir del intermedio 78 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 405,00 MH<sup>+</sup>, 2,26 minutos.

#### Ejemplo 44

##### (6S)-6-[3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 81 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 400,00 MH<sup>+</sup>, 2,15 minutos.

#### 30 Ejemplo 45

##### (6S)-6-[3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2,4-difluorofenil]-2-imino-3,6-dimetiltetrahidropirimidín-4(1H)-ona

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 91 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 418,00 MH<sup>+</sup>, 2,49 minutos.

#### Ejemplo 46

##### 35 6-Cloro-1-[2-fluoro-3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]-fenil]-2-metilindol-3-carbonitrilo

40 A una solución del intermedio 33 (0,15 g, 0,42 mmol) en ácido acético (2,5 mL) se le añadieron 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanonitrilo (0,10 g, 0,51 mmol) y tamices moleculares (0,15 g). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de DCM (6 mL) y PIFA (0,11 g, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 8%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 424,00 MH<sup>+</sup>, 3,07 minutos.

#### Ejemplo 47

##### (6S)-6-[3-(6-Cloro-5-metoxi-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 84 con el *Método general 3*.

LCMS (método 3, ES+) 430,00 MH<sup>+</sup>, 2,12 minutos.

#### Ejemplo 48

##### (6S)-6-[3-(6-Cloro-5-hidroxi-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

5 A una solución de intermedio 84 (0,03 g, 0,06 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió tribromuro de boro (0,05 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentró *al vacío*. El residuo se lavó con éter dietílico (10 mL) y DCM (10 mL). El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), y luego se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (25 mL) y salmuera (25 mL), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 87%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 416,00 MH<sup>+</sup>, 1,75 minutos.

#### 10 Ejemplo 49

##### (6S)-6-[3-[6-Cloro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir de intermedio 87 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 468,00 MH<sup>+</sup>, 2,16 minutos.

#### 15 Ejemplo 50

##### (6S)-6-[3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 88 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 429,00 MH<sup>+</sup>, 1,57 minutos.

#### Ejemplo 51

#### 20 (6S)-6-[2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a una proporción 1:1, a partir del intermedio 94 con el *Método general 3*. Los atropisómeros se separaron con el siguiente método:

##### Condiciones de HPLC

Columna:	DIOL, 250 mm × 4,6 mm, 5 μ
Fase móvil A:	DEA al 0,1% en MTBE
Fase móvil B:	DEA al 0,1% en MTOH:IPA (80:20)
Isocrático:	B al 10%
Velocidad de flujo:	1,0 mL/minuto
UV:	290 nm

25

Tiempo de retención del atropisómero A: 6,13 minutos; pureza por HPLC: 95,8%.

Tiempo de retención del atropisómero B: 5,90 minutos; pureza por HPLC: 95,8%.

30 Atropisómero A: δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 7,32-7,45 (m, 3H), 7,58 (t, *J* 7,09 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* 8,80, 4,40 Hz, 1H) (señal de NH ausente). LCMS (método 3, ES+) 452,00 MH<sup>+</sup>, 1,99 minutos.

Atropisómero B: δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,59 (t, *J* 7,09 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H) (señal de NH ausente). LCMS (método 3, ES+) 452,00 MH<sup>+</sup>, 2,03 minutos.

#### Ejemplo 52

#### 35 (6S)-6-[2-Fluoro-3-[6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona

Una solución agitada del intermedio 93 (0,10 g, 0,18 mmol) y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,19 g, 1,89 mmol) en HCl a 4 M (5 mL) se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el

compuesto del título (0,032 g, 40%, mezcla de atropisómeros) como un sólido marrón. LCMS (método 3, ES+) 438,00 MH<sup>+</sup>, 2,28 minutos.

#### Ejemplo 53

5 **(6S)-6-{3-[2-(Dimetilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 95 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 481,00 MH<sup>+</sup>, 2,06 minutos.

#### Ejemplo 54

10 **(6S)-6-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil}-2-imino-6-metilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 98 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 438,00 MH<sup>+</sup>, 1,99 minutos.

#### Ejemplo 55

[BORRADO]

15 **Ejemplo 56**

**(6S)-6-{3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil}-3-etil-2-imino-6-metilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 121 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 414,00 MH<sup>+</sup>, 2,28 minutos.

#### Ejemplo 57

20 **(6S)-6-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metil-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-fenil}-3-(2-hidroxietil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 111 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 482,00 MH<sup>+</sup>, 1,99 minutos.

#### Ejemplo 58

25 **(6S)-6-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-metoxi-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]fenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 118 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 468,00 MH<sup>+</sup>, 2,44 y 2,47 minutos.

#### Ejemplo 59

30 **(6S)-6-{3-[7-(Difluorometoxi)-6-fluoro-2-metilbencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 126 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 450,00 MH<sup>+</sup>, 1,84 y 1,88 minutos.

#### Ejemplo 60

35 **(6S)-6-{3-[7-(Difluorometil)-6-fluoro-2-metilbencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 130 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 434,00 MH<sup>+</sup>, 1,83 y 1,87 minutos.

#### Ejemplo 61

40 **(6S)-6-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-(1-hidroxil-1-metiletil)-7-(trifluorometil)-bencimidazol-1-il]fenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 131 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 496,00 MH<sup>+</sup>, 1,99 y 2,04 minutos.

**Ejemplo 62****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(metilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la base libre de una mezcla de atropisómeros después de la purificación por HPLC preparativa, a partir del intermedio 132 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 415,00 MH<sup>+</sup>, 1,56 y 1,63 minutos.

5 **Ejemplo 63****6-Cloro-2-(dimetilamino)-1-{2-fluoro-3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}bencimidazol-5-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 136 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 454,00 MH<sup>+</sup>, 1,86 y 1,90 minutos.

10 **Ejemplo 64****(6S)-6-{2-Fluoro-3-[6-fluoro-2-(metilamino)-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-fenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 143 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 467,00 MH<sup>+</sup>, 2,28 y 2,32 minutos.

15 **Ejemplo 65****6-Cloro-2-(dimetilamino)-1-{2-fluoro-3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}bencimidazol-4-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 141 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 454,00 MH<sup>+</sup>, 2,45 minutos.

20 **Ejemplo 66****2-(Dimetilamino)-1-{2-fluoro-3-[(4S)-2-imino-1,4-dimetil-6-oxohexahidropirimidín-4-il]fenil}bencimidazol-4-carbonitrilo**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 142 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 420,00 MH<sup>+</sup>, 1,96 minutos.

25 **Ejemplo 67****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(pirrolidín-1-il)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

A una solución del intermedio 145 (0,30 g, 0,71 mmol) en propán-2-ol (5 mL) se le añadió pirrolidina (0,26 g, 3,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se inactivó con salmuera (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo  
bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, malla de 100-200, MeOH al 20% en DCM) y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 0,034 g, 10%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 455,00 MH<sup>+</sup>, 2,35 minutos.

**Ejemplo 68**

[BORRADO]

35 **Ejemplo 69****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2,4-difluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 147 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 447,00 MH<sup>+</sup>, 2,35 minutos.

40 **Ejemplo 70****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)-2-imino-6-metilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 114 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 459,00 MH<sup>+</sup>, 3,06 minutos.

45



**Ejemplo 71****(6S)-6-[3-[2-(Bencilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

5 Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 151 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 543,00 MH<sup>+</sup>, 3,41 minutos.

**Ejemplo 72**

[BORRADO]

**Ejemplo 73**

10 **(6S)-6-[3-[2-Ciclobutil-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 152 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 492,00 MH<sup>+</sup>, 2,59 minutos.

**Ejemplo 74****(6S)-6-[3-(6-Cloro-2-ciclobutilbencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

15 Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 153 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 440,00 MH<sup>+</sup>, 2,87 minutos.

**Ejemplo 75****(6S)-6-[3-[2-Ciclopropil-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

20 Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 154 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 478,00 MH<sup>+</sup>, 2,43 minutos.

**Ejemplo 76****(6S)-6-[3-[2-Amino-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

25 Una solución agitada del intermedio 155 (0,10 g, 0,21 mmol) en NH<sub>3</sub> metanólico (5 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h, y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, 20%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 453,00 MH<sup>+</sup>, 1,71 y 1,79 minutos.

**Ejemplo 77**

30 **(6S)-6-[3-(6-Cloro-2-metilbencimidazol-1-il)-2,4,6-trifluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 117 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 436,00 MH<sup>+</sup>, 3,09 minutos.

**Ejemplo 78**

35 **(6S)-6-[3-[2-(Dimetilamino)-6-fluoro-7-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]-4-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 158 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 481,00 MH<sup>+</sup>, 2,46 minutos.

**Ejemplo 79****(6S)-6-[3-[6-Cloro-2-(dimetilamino)bencimidazol-1-il]-4-fluorofenil]-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

40 Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 161 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 429,00 MH<sup>+</sup>, 1,67 y 1,69 minutos.

**Ejemplo 80****(6S)-6-{2-Cloro-3-[6-cloro-2-(pirrolidín-1-il)bencimidazol-1-il]fenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 166 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 471,00 MH<sup>+</sup>, 1,67 y 2,40 minutos.

5 **Ejemplo 81****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(morfolín-4-il)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-2-imino-3,6-dimetilhexahidropirimidín-4-ona**

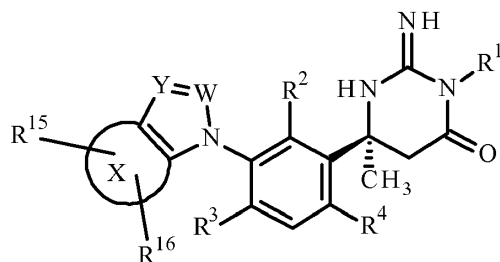
10 A una solución del intermedio 145 (0,30 g, 0,71 mmol) en propán-2-ol (10 mL) se le añadió morfolina (0,62 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h, y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 7%, mezcla de atropisómeros) como un sólido blanquecino. LCMS (método 3, ES+) 471,00 MH<sup>+</sup>, 2,20 minutos.

**Ejemplo 82****(6S)-6-{3-[6-Cloro-2-(pirrolidín-1-il)bencimidazol-1-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietyl)-2-imino-6-metilhexahidropirimidín-4-ona**

15 Preparado como la sal de TFA de una mezcla de atropisómeros a partir del intermedio 167 con el *Método general 3*. LCMS (método 3, ES+) 485,00 MH<sup>+</sup>, 2,33 minutos.

REIVINDICACIONES

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



(IIA)

en donde

5 el anillo X representa un anillo de benceno o piridina;

W representa N o C-R<sup>13</sup>;

Y representa N o C-R<sup>14</sup>;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; o R<sup>1</sup> representa alquilo(C<sub>1-6</sub>), opcionalmente sustituido por hidroxilo;

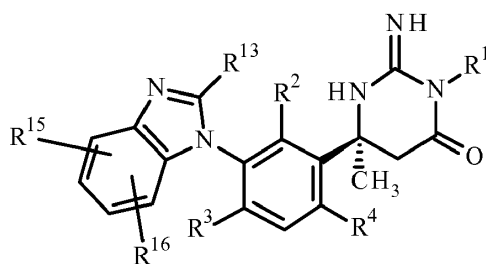
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno o halógeno.

10 R<sup>13</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hidroximetilo, hidroxisopropilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino o bencilamino;

R<sup>14</sup> representa hidrógeno, ciano o alquilo(C<sub>1-4</sub>); y

15 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo(C<sub>1-6</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1-6</sub>)tio, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfinilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, amino, alquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo o dialquil(C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo.

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

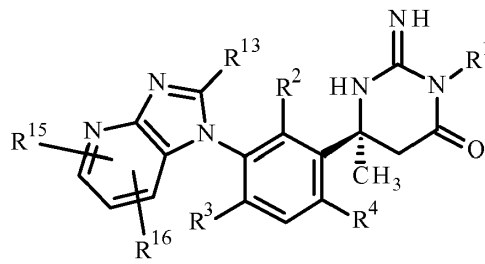


(IIA-1a)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

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

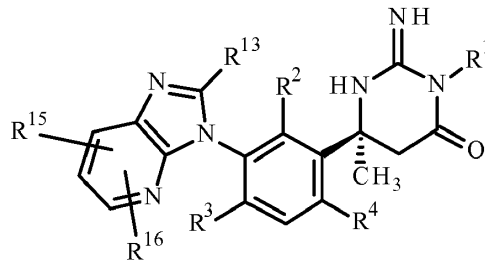


(IIA-1b)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

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

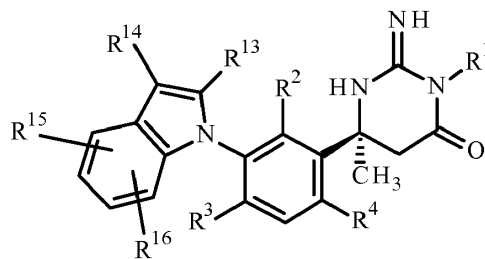


(IIA-1c)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

- 10 5. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA-2a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

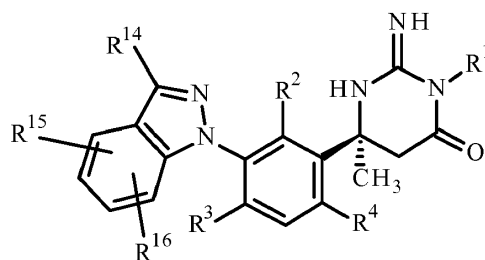


(IIA-2a)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

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



(IIA-3a)

en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

**7.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o 2-hidroxietilo.

5 **8.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>15</sup> representa hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilpirazolilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxisopropilo, metoxi, difluorometoxi, metilsulfonilo, dimetilaminometilo, carboxi, dimetilaminocarbonilo o dimetilaminosulfonilo.

**9.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sup>16</sup> representa hidrógeno, fluoro o cloro.

10 **10.** Un compuesto de fórmula (IIA) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en tratamientos.

**11.** Un compuesto de fórmula (IIA) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o la prevención de la malaria.

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