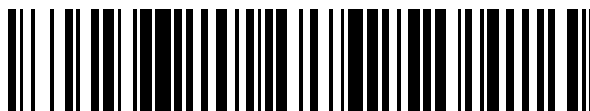


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 074**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60	(2006.01)	C07D 249/08	(2006.01)
C07D 311/14	(2006.01)	C07C 233/03	(2006.01)
C07D 217/02	(2006.01)	C07D 205/08	(2006.01)
C07D 223/06	(2006.01)	C07D 265/30	(2006.01)
C07D 319/18	(2006.01)	C07D 207/08	(2006.01)
C07C 205/02	(2006.01)		
C07D 333/20	(2006.01)		
C07D 333/32	(2006.01)		
C07C 211/03	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2014 PCT/US2014/053695**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15034820**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2014 E 14766086 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 3041822**

54 Título: **Compuestos útiles como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

04.09.2013 US 201361873398 P

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

15.11.2017

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**CHUPAK, LOUIS S. y
ZHENG, XIAOFAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 642 074 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

Compuestos útiles como inmunomoduladores

5 La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos útiles como inhibidores de la interacción PD-1/proteína PD-L1/proteína. En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones que comprenden dichos compuestos, y métodos de su uso. La descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo cáncer y enfermedades infecciosas.

10 La muerte programada-1 (CD279) es un receptor en linfocitos T que se ha demostrado que suprime las señales de activación del receptor de linfocitos T cuando está unido por cualquiera de sus ligandos, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274, B7-H1) o PD-L2 (CD273, B7-DC) (Sharpe et al., Nat. Imm. 2007). Cuando los linfocitos T que expresan PD-1, entran en contacto con células que expresan sus ligandos, las actividades funcionales en respuesta a estímulos antigénicos, incluyendo la proliferación, la secreción de citocinas y la citotoxicidad, se reducen. Las interacciones de PD-1/PD-Ligando regulan a la baja las respuestas inmunitarias durante la resolución de una infección o tumor, o durante el desarrollo de la auto-tolerancia (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu. Rev. Immunol. 2008; 26: Epub). La estimulación antigénica crónica, tal como la que se produce durante la enfermedad tumoral o infecciones crónicas, da como resultado linfocitos T que expresan niveles elevados de PD-1 y son disfuncionales con respecto a la actividad hacia el antígeno crónico (revisado en Kim y Ahmed, Curr Opin Imm, 2010). Esto se denomina "agotamiento de linfocitos T". Los linfocitos B también muestran la supresión y el "agotamiento" de PD-1/PD-ligando.

25 Se ha mostrado que el bloqueo del ligamiento PD-1/PD-L1 usando anticuerpos contra PD-L1 restaura y aumenta la activación de linfocitos T en muchos sistemas. Los pacientes con cáncer avanzado se benefician de la terapia con un anticuerpo monoclonal contra PD-L1 (Brahmer et al., New Engl J Med 2012). Modelos animales preclínicos de tumores e infecciones crónicas han demostrado que el bloqueo de la ruta PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales puede mejorar la respuesta inmunitaria y dar como resultado el rechazo del tumor o el control de la infección. La inmunoterapia antitumoral a través del bloqueo de PD-1/PD-L1 puede aumentar la respuesta inmune terapéutica a una serie de tumores histológicamente distintos (Dong H, Chen L. B7-H1 pathway and its role in the Evasion of tumor immunity. J Mol Med. 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salamao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002; 8(8):793-800).

35 La interferencia con la interacción PD-1/PD-L1 también ha mostrado una actividad de linfocitos T mejorada en sistemas de infección crónica. La infección crónica del virus de la coriomeningitis linfocítica crónica de ratones también muestra una mejor depuración del virus y una inmunidad restaurada con el bloqueo de PD-L1 (Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature. 2006; 439(7077):682-687). Los ratones humanizados infectados con VIH-1 muestran una protección mejorada contra la viremia y el agotamiento vírico de linfocitos T de CD4+ (Palmer et al., J. Immunol 2013). El bloqueo de PD-1/PD-L1 a través de anticuerpos monoclonales contra PD-L1 puede restaurar la funcionalidad específica de antígeno *in vitro* contra linfocitos T de pacientes con VIH (Day, Nature 2006; Petrovas, J. Exp. Med. 2006; Trautman, Nature Med. 2006; D'Souza, J. Immunol. 2007; Zhang, Blood 2007; Kaufmann, Nature Imm. 2007; Kasu, J. Immunol. 2010; Porichis, Blood 2011), pacientes con VHC [Golden-Mason, J. Virol. 2007; Jeung, J. Leuk. Biol. 2007; Urbani, J. Hepatol. 2008; Nakamoto, PLoS Path. 2009; Nakamoto, Gastroenterology 2008] o pacientes con VHB (Boni, J. Virol. 2007; Fiscaro, Gastro. 2010; Fiscaro et al., Gastroenterology, 2012; Boni et al., Gastro., 2012; Penna et al., J. Hep., 2012; Raziorrough, Hepatology 2009; Liang, World J Gastro. 2010; Zhang, Gastro. 2008).

50 Además de mejorar las respuestas inmunológicas a los antígenos crónicos, también se ha demostrado que el bloqueo de la ruta PD-1/PD-L1 mejora las respuestas a la vacunación, incluyendo la vacunación terapéutica en el contexto de la infección crónica (S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., "Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection," The Journal of Experimental Medicine, vol. 205, n.º 3, págs. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., "PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination," The Journal of Immunology, vol. 182, n.º 2, págs. 980-987, 2009; M. -Y. Song, S. -H. Park, H. J. Nam, D. -H. Choi, e Y.-C. Sung, "Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8+ t-cell responses by soluble PD-1," The Journal of Immunotherapy, vol. 34, n.º 3, págs. 297-306, 2011).

60 La ruta PD-1 es una molécula inhibidora clave en el agotamiento de los linfocitos T que surge de la estimulación crónica del antígeno durante las infecciones crónicas y las enfermedades tumorales. Se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 a través del direccionamiento a la proteína PD-L1 restaura las funciones inmunes de los linfocitos T específicas de antígeno *in vitro* e *in vivo*, incluyendo respuestas mejoradas a la vacunación en el establecimiento de una infección tumoral o crónica.

65 En consecuencia, se desean agentes que bloquean la interacción de PD-L1 con PD-1.

Los solicitantes encontraron compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de la interacción de PD-L1

con PD-1, y por lo tanto, pueden ser útiles para la administración terapéutica para aumentar la inmunidad en cáncer o infección crónica, incluyendo la vacuna terapéutica. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

5 La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I), que son útiles como inhibidores de la interacción PD-1/proteína PD-L1/proteína, incluyendo sales y profármacos de los mismos.

10 La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La presente divulgación también desvela un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociados a la actividad de PD-L1 incluyendo su interacción con otras proteínas tales como PD-1 y B7-1 (CD80), comprendiendo el método la administración a un paciente mamífero de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de Fórmula (I) y/o sales de los mismos.

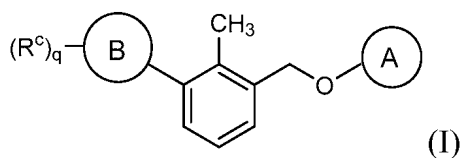
20 La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

25 La presente divulgación también proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones relacionadas con PD-L1, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

30 Los compuestos de Fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar para tratar, prevenir o curar diversas enfermedades infecciosas y cáncer. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retardar el avance de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

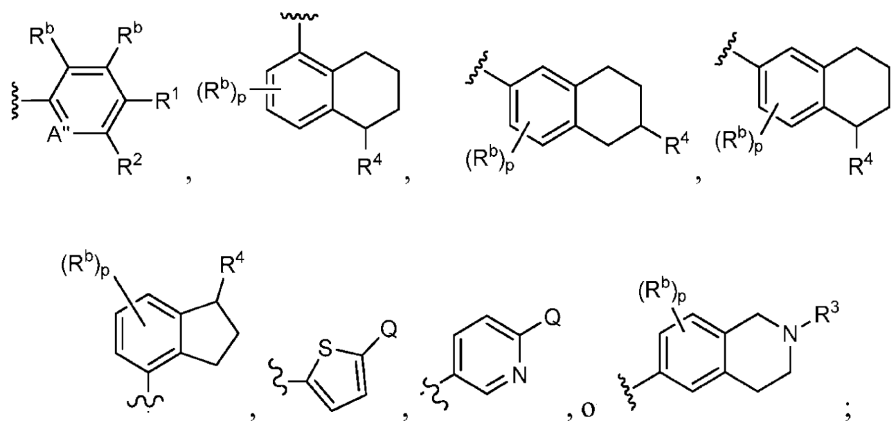
Estas y otras características de la divulgación se expondrán en forma expandida a medida que avanza la divulgación.

35 El primer aspecto de la presente divulgación proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



o sales del mismo, en la que:

40 el Anillo B es fenilo o tienilo;
el Anillo A es:

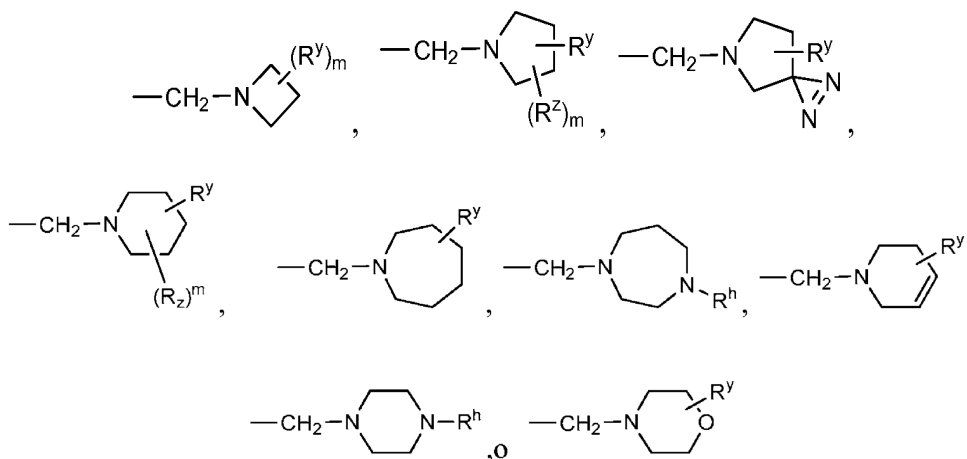


45 en la que

Aⁿ es CH o N, y en la que uno de R¹ y R² es Q y el otro de R¹ y R² es R^b;
 R³ es H o -CH₂C(O)OH;
 R⁴ es -NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃;
 Q es:

5

(i)

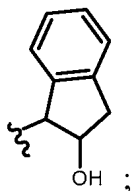


10

en la que R^y es -OH, -CH₃, -CH₂OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, o -C(O)NHCH₂CH₂OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, y R^z es -OH, -CH₃, -OCH₃, -OC(O)CH₃, o -CH₂CH=CH₂ y R^h es -CH₃ o -C(O)CH₃;

15

(ii) -CH₂NH-R^x en la que R^x es ciclobutilo, -(CH₂)ciclobutilo opcionalmente sustituido con dos átomos de flúor, ciclopropilo, hidroxiciclopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxiciclohexilo, hidroxitetrahidrofuranoilo, N-metil piperidinilo, N-etil piperidinilo, hidroxitetrahidrotienilo, o



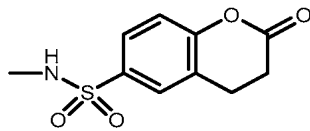
20

(iii) -CH₂NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x en la que R^x es hidrógeno, azetidionilo, ciclohexilo, hidroxifenilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, -C(O)(morfolinilo), piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, fenilo, alcoxifenilo, hidroxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, o -C(O)OC(CH₃)₃, pirrolidinilo, piridinilo, dióxido de tiomorfolina, o metil triazolilo; o

25

(iv) -CHR^a-NR^a-CR^aR^a-(CHR^a)_n-R^x en la que R^x es -OH, -OCH₃, -C(O)OH, -OPh, -CH(CO₂H)-NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂CO₂H, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NR^aR^q, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)Ph, -C(O)NH(CH₂)₂-imidazolilo, NHC(O)OCH₂Ph, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -NHC(O)CH=CH₂, -NHC(O)CH=CHC(O)CH₂CH₃, -NHS(O)₂CH₃, o

30



cada R^a es independientemente H, -CH(OH)CH₃, OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OH, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂CH₃, o -CH₃;
 o, dos grupos R^a en el mismo átomo de carbono pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, un anillo de N-metilpiperidinilo, o un anillo de piranilo;

35

cada R^b es independientemente H, F, Cl, Br, -CF₃, -CN, CH₃, o -OCH₃;

cada R^c es independientemente -OCH₃, -OH, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)OCH₃, -OCH₂CH=CH₂, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₂-morfolinilo, o F;

o dos R^c unidos a átomos de carbono adyacentes forman -O-(CH₂)_v-O-, en la que v es 1 o 2;

40

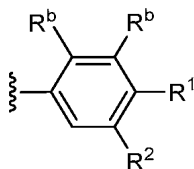
cada R^q se selecciona entre hidrógeno, -CH₂C(O)NHCH₂CO₂H, -(CH₂)C(O)NHCH(CO₂H)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(Bn)-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂)₃NHC(NH)NH₂;

m es cero o 1;

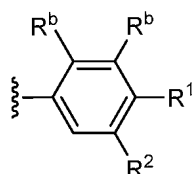
n es cero, 1, 2 o 3;
 cada p es independientemente cero o 1; y

q es cero, 1 o 2.

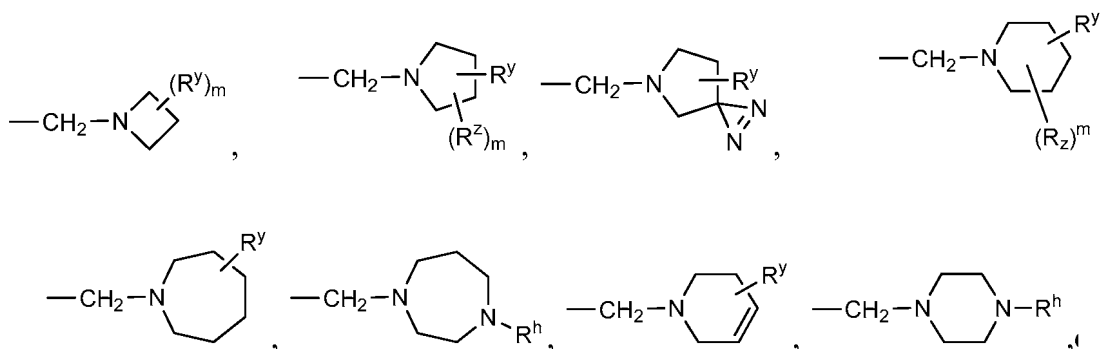
5 En una primera realización del primer aspecto el Anillo A es:



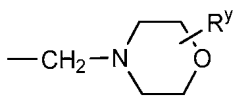
10 En una segunda realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales del mismo, en la que el Anillo A es:



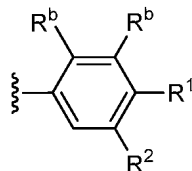
15 y Q es



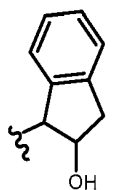
20 o



25 En una tercera realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales del mismo, en la que el Anillo A es:

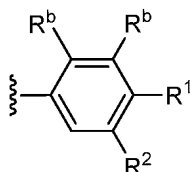


30 y Q es $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^x$ en la que R^x es ciclobutilo, $-(\text{CH}_2)\text{ciclobutilo}$ opcionalmente sustituido con dos átomos de flúor, ciclopropilo, hidroxiciclopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxiciclohexilo, hidroxitetrahidrofuranoílo, N-metil piperidinilo, N-etil piperidinilo, hidroxitetrahidrotienilo, o



En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales del mismo, en la que el Anillo A es:

5

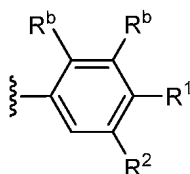


y Q es $-\text{CH}_2\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^x$ en la que R^x es hidrógeno, azetidionilo, ciclohexilo, hidroxifenilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, -C(O)(morfolinilo), piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, fenilo, alcoxifenilo, hidroxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, o -C(O)OC(CH₃)₃, pirrolidinilo, piridinilo, dióxido de tiomorfolina, o metil triazolilo.

10

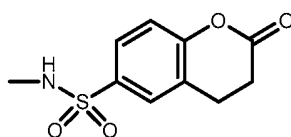
En una quinta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales del mismo, en la que el Anillo A es:

15



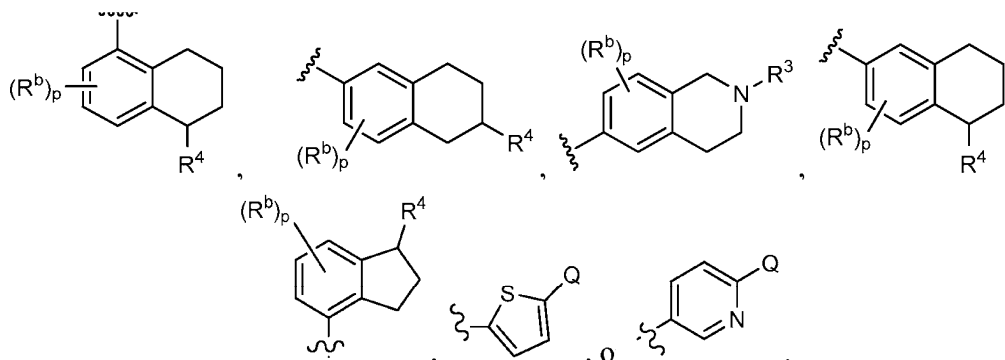
y Q es $-\text{CHR}^a-\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CHR}^a)_n-\text{R}^x$ en la que R^x es -OH, -OCH₃, -C(O)OH, -OPh, -CH(CO₂H)-NHC(O)CH₃, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NR^aR^q, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)Ph, -C(O)NH(CH₂)₂-imidazolilo, NHC(O)OCH₂Ph, -N(CH₃)S(O)₂CH₃, -NHC(O)CH=CH₂, -NHC(O)CH=CHC(O)CH₂CH₃, -NHS(O)₂CH₃, o

20



25

En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo, en la que el Anillo A es:



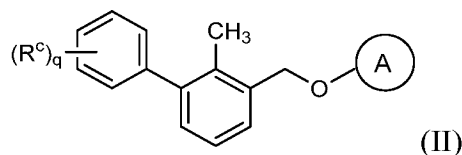
30

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente

aceptable.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociados a la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1 en el que dicha enfermedad o trastorno es una infección virológica o cáncer.

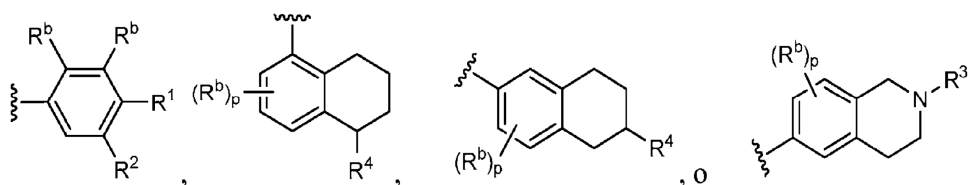
En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (II)



10

o sales del mismo, en la que:

el Anillo A es:



15

uno de R^1 y R^2 es Q y el otro de R^1 y R^2 es R^b ;

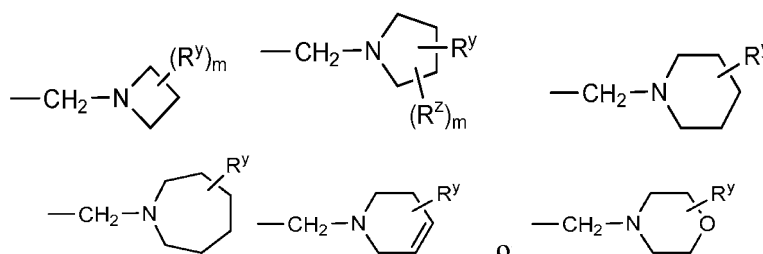
R^3 es H o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

R^4 es $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

20

Q es:

(i)



25

en la que R^y es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, y R^z es $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

30

(ii) $-\text{CH}_2\text{NH}-R^x$ en la que R^x es ciclobutilo, hidroxiciclohexilo, N-metil piperidinilo, o N-etil piperidinilo;

(iii) $-\text{CH}_2\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CH}_2)_n-R^x$ en la que R^x es pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, $-\text{C}(\text{O})$ (morfolinilo), N-metil piperazinilo, o metil triazolilo; o

(iv) $-\text{CHR}^a-\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CH}_2)_n-R^x$ en la que R^x es $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

35

cada R^a es independientemente H o $-\text{CH}_3$;

cada R^b es independientemente H, F, Cl, Br, $-\text{CH}_3$, o $-\text{OCH}_3$;

cada R^c es independientemente $-\text{OCH}_3$ o F;

o dos R^c unidos a átomos de carbono adyacentes forman $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

40

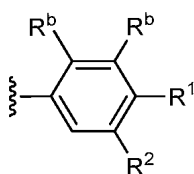
m es cero o 1;

n es cero, 1 o 2;

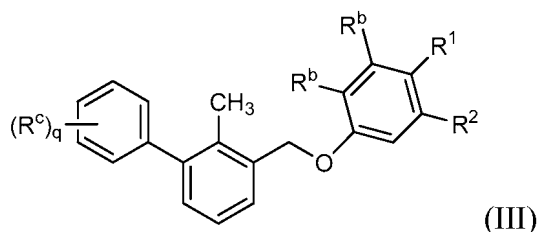
cada p es independientemente cero o 1; y

q es cero, 1 o 2.

45 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que el Anillo A es

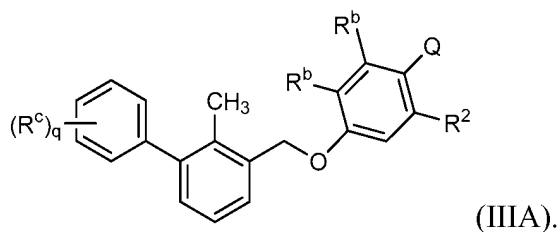


Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (III):



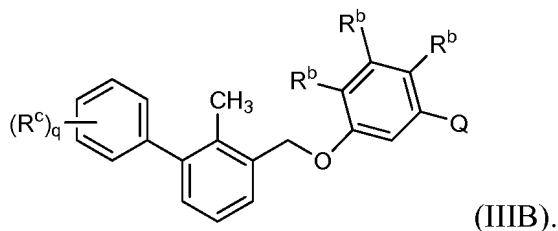
5

en la que R^1 , R^2 , R^b , R^c , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IIIA) en la que R^1 es Q y R^2 es R^b :



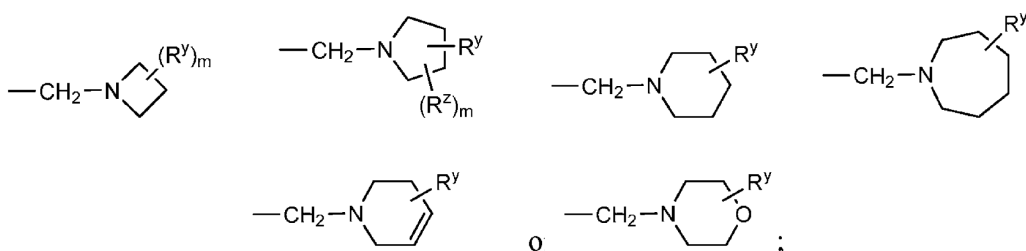
10

También se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IIIB) en la que R^1 es R^b ; y R^2 es Q:



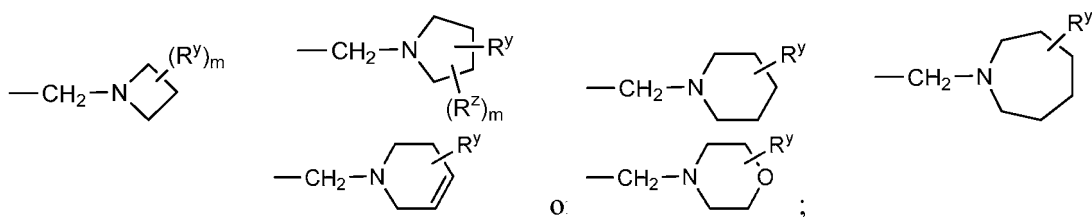
15

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:



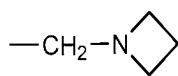
20 y en la que R^1 , R^2 , R^b , R^c , R^y , R^z , m , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IIIA) y los compuestos de Fórmula (IIIB). También se incluyen en esta realización compuestos en los que m es cero. Adicionalmente, se incluyen en esta realización compuestos en los que m es cero y q es cero.

25 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:



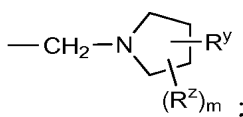
5 R^y es $-C(O)OH$ o $-CH_2C(O)OH$; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , R^z , m , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que m es cero. También se incluyen en esta realización compuestos en los que m es cero y q es cero.

10 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que m es cero; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que Q es

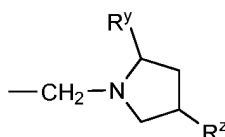


15 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que m es 1; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , y q se definen en el primer aspecto.

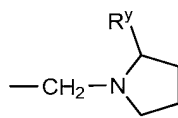
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:



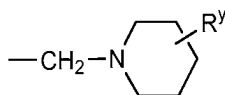
20 R^y es $-CH_2OH$ o $-C(O)OH$; R^z es $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC(O)CH_3$, o $-CH_2CH=CH_2$; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , m , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula II en la que Q es:



25 y R^z es $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, o $-OC(O)CH_3$. También se incluyen en esta realización compuestos en los que p es cero y Q es:

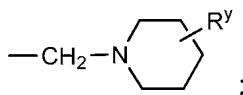


30 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:

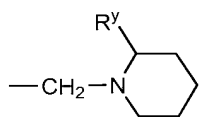


35 y R^y es $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, o $-C(O)NHCH_2CH_2OH$; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , R^y , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^y es $-C(O)OH$.

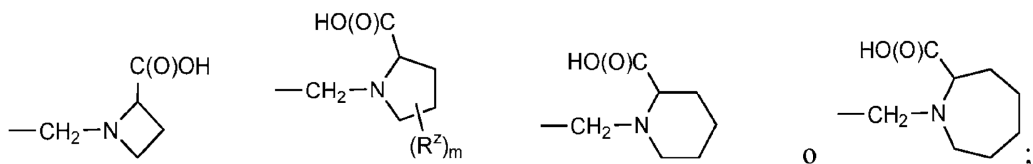
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:



40 R^y es $-C(O)OH$ o $-CH_2C(O)OH$; y R^1 , R^2 , R^b , R^c , R^y , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula III en la que Q es:



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que R^y es -C(O)OH y Q es:

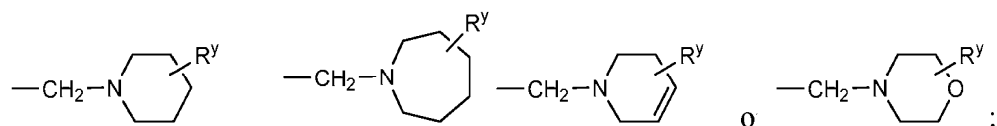


5

y R¹, R², R^b, R^c, R^z, m, y q se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es:

10



R^y es -C(O)OH; y R¹, R², R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto.

15 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: -CH₂NH-R^x; y R^x es ciclobutilo, hidrociclohexilo, N-metil piperidinilo, o N-etil piperidinilo; y en la que R¹, R², R^b, R^c, m, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IIA) y los compuestos de Fórmula (IIB).

20 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: -CH₂NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x; R^x es pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, -C(O)(morfolinilo), N-metil piperazinilo, o metil triazolilo; y R¹, R², R^a, R^b, R^c, n, p, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IIIA) y los compuestos de Fórmula (IIIB). Adicionalmente, se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (III) en la que n es 1 o 2.

25 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es -CH₂NHCH₂(pirrolidinonilo), -CH₂NHCH₂CH₂(pirrolidinonilo), -CH₂NHCH₂CH₂CH₂(pirrolidinonilo), -CH₂NHCH₂CH₂(piperidinonilo), -CH₂NHCH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂NHCH₂C(O)(morfolinilo), -CH₂NHCH₂CH₂(N-metil piperazinilo), -CH₂NHCH₂CH₂(piperazinonilo), o -CH₂NHCH(CH₃)(metil triazolilo); y R¹, R², R^a, R^b, R^c, n, p, y q se definen en el primer aspecto.

30

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: -CH₂NH-CH₂-R^x; R^x es pirrolidinonilo; y R¹, R², R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que q es cero.

35 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: -CH₂NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x; R^x es pirrolidinonilo o piperidinonilo; n es 1 o 2; y R¹, R², R^a, R^b, R^c, y p se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que q es cero.

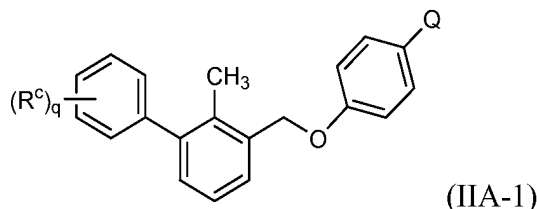
40 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIa) en la que Q es: -CH₂NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x; y R^x es pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, -C(O)(morfolinilo), N-metil piperazinilo, o metil triazolilo; y R¹, R², R^a, R^b, R^c, p, y q se definen en el primer aspecto.

45 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIb) en la que Q es: -CH₂NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x; R^x, y R^x es pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, -C(O)(morfolinilo), N-metil piperazinilo, o metil triazolilo; y R¹, R², R^a, R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto.

50 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: -CHR^a-NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x y R^x es -OH, -C(O)OH, -C(O)CH₃, -C(O)NR^aR^a, -NHC(O)CH₃, o -NHS(O)₂CH₃; y R¹, R², R^a, R^b, R^c, n, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que Q es -CH₂-NH-CH₂-(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a y n es cero o 1. También se incluyen en esta realización compuestos en los que Q es: -CH₂-NR^a-CR^aR^a-(CH₂)_n-R^x; R^x es -OH, -C(O)OH, -NHC(O)CH₃, o -NHS(O)₂CH₃.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que Q es: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; y R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^c , n, y q se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIA) en la que cada R^b es H. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (IIIA-1) que tienen la estructura:

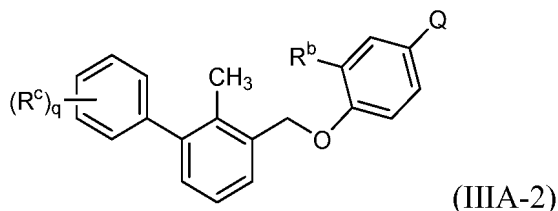


10

en la que Q, R^c , y q se definen en el primer aspecto.

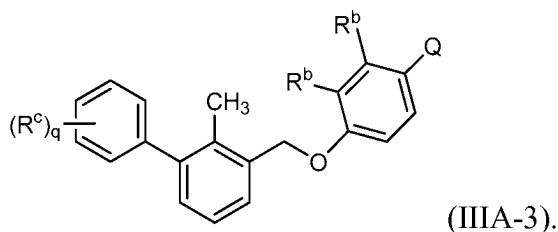
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIA) en la que R^2 es H. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (IIIA-2) que tienen la estructura:

15



20

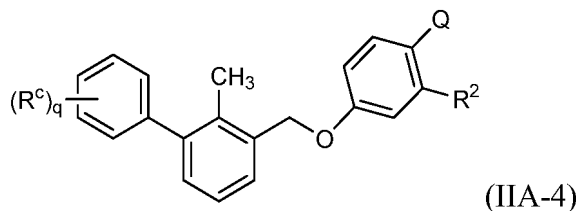
en la que Q, R^b , R^c , y q se definen en el primer aspecto. También se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (IIIA-3) que tienen la estructura:



25

Los ejemplos de esta realización incluyen compuestos en los que R^b es F, Cl, Br, o $-\text{CH}_3$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIA) en la que R^2 es R^b y que tienen la estructura de Fórmula (IIIA-4):

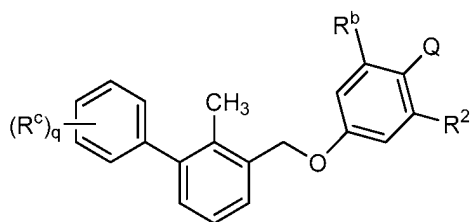


30

en la que Q, R^2 , R^c , y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R^2 es $-\text{OCH}_3$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIA) en la que un R^b es H. Se incluyen en esta realización compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IIIA-5):

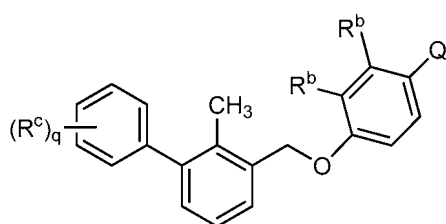
35



(III A-5)

- 5 en la que Q, R², R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto. Los ejemplos de compuestos de Fórmula (III A-5) incluyen compuestos en los que (i) R² es -OCH₃; (ii) R² es -CH₃ o -OCH₃; (iii) R^b es -CH₃ y R² es -CH₃; (iv) R^b es -OCH₃ y R² es -OCH₃; y (v) R^b es -CH₃ o -OCH₃ y R² es -CH₃ o -OCH₃.

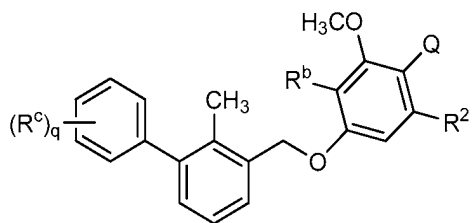
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III A) en la que cada R² es H. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (III A-6):



(III A-6)

- 10 en la que Q, R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R^b es independientemente -CH₃ o -OCH₃.

- 15 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III A) en la que cada R² es H. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (III A-7):

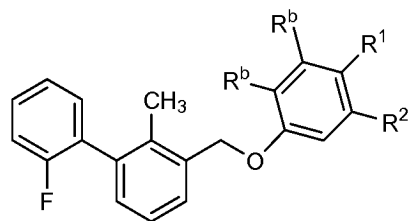


(III A-7)

- 20 en la que Q, R², R^b, R^c, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R^b es Br y R² es -OCH₃.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III) en la que p es 1. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (II-1) que tienen la estructura:

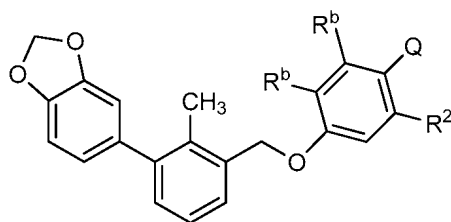
25



(II-1)

en la que R¹, R², y R^b se definen en el primer aspecto.

- 30 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III A) en la que q es 2 y los dos R^c están unidos a átomos de carbono adyacentes para formar -O-CH₂-O-. Se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (III A-8) que tienen la estructura:



(IIIA)

en la que Q, R², y R^b se definen en el primer aspecto.

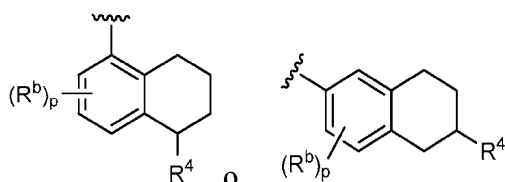
- 5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (IIIA) seleccionado de entre ácido (S)-1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)encil)piperidin-2-carboxílico (1); 1-(4-((2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)metoxi)encil)azetidina (3); N-{2-[[{3-bromo-2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}acetamida (4); {[2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina (5); N-{2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil]-N-metilmetanosulfonamida (6); ácido 1-{{3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (7); 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona (8); {[2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amina (9); 1-{2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}piperidin-2-ona (10); 1-3-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propil]pirrolidin-2-ona (11); 4-{2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}piperazin-2-ona (12); {[2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}[2-(morfolin-4-il)etil]amina (13); ácido 1-{{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (14); N-{{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}-1-etilpiperidin-3-amina (16); 1-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil]pirrolidin-2-ona (17); ácido (2S,4R)-4-(acetiloxi)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico (18); N-(2-hidroxi)etil)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-4-carboxamida (19); {[2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}[1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil]amina (20); N-{2-[[{3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}acetamida (21); ácido (2S,4R)-1-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (22); N-3-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propil]acetamida (23); (1R,2R)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]ciclohexan-1-ol (24); N-{{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}-1-metilpiperidin-3-amina (25); ácido (2S)-1-{{2-metoxi-3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (26); ácido (2S)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}-2-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-2-carboxílico (27); 3-[[{3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propanamida (28); ácido 4-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}morfolin-3-carboxílico (30); ácido 3-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]butanoico (31); ácido 1-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-4-carboxílico (32); ácido (2R)-1-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (33); ácido (2S)-1-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (34); 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]-N,N-dimetilacetamida (35); N-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}acetamida (36); ácido 1-{{2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (37); ácido (2S,4R)-4-metoxi-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico (39); ácido 1-{{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (40); ácido 1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}azepano-2-carboxílico (41); ácido 2-[[1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-il]acético (42); 1-3-[[{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propil]pirrolidin-2-ona (43); N-2-[[1-{{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil]acetamida (44); ácido 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}(metil)amino]acético (45); 3-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propanamida (46); ácido (2S)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]propanoico (47); ácido 1-{{3-fluoro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (49); ácido (2R,4R)-4-hidroxi-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico (50); ácido (2R,4S)-4-hidroxi-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico (51); ácido 1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (52); ácido 1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-3-carboxílico (53); ácido (3R)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-3-carboxílico (54); ácido (2R,4R)-4-metil-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico (55); ácido (2S)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (56); ácido 1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-4-carboxílico (57); ácido (2R)-1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}piperidin-2-carboxílico (58); ácido 1-{{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (63); ácido 2-[[{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]-2-metilpropanoico (64); N-2-[[{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}acetamida (65); 1-{{3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}azetidina (66); N-2-[[{2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil}amino]etil}acetamida (67); N-{{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-

fenilfenil)metoxi]fenil)metil)ciclobutanamina (68); N-2-[(2,6-dimetil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]acetamida (69); N-2-[(1-{3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)etil]amino]etil]acetamida (70); ácido (2S)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-2-carboxílico (71); ácido 1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 5 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-2-carboxílico (72); (1R,2R)-2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]ciclohexan-1-ol (73); ácido 1-[(4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-
 carboxílico (74); ácido (2R)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (75); 5-[(3-
 metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona (76); ácido (2S)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (77); ácido (2R)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-
 10 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (78); N-2-[(3-fluoro-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]acetamida (79); ácido (2S)-2-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (80); 3-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (82); 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (83); ácido 3-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]butanoico
 15 (84); ácido (2R)-2-[metil{(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (85); 3-[(2,6-dimetil-4-[(2-
 metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (86); N-2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]acetamida (87); N-2-[(4-metil-3-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]acetamida (88); ácido (2S)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (89); ácido 5-[(4-[(2-metil-3-
 20 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona (91); 5-[(4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona (92); ácido (2S)-2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (93); ácido 2-[metil{(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]acético (94); 3-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (95); ácido (2R)-2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 25 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (96); 1-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (97);
 1-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (98); 1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (99); 1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (100); 2-[(3-
 metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etan-1-ol (102); 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etan-1-ol (103); ácido (2S)-2-[(3-bromo-4-[(2-metil-3-
 30 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (104); ácido (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (105); ácido (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(3-(3-metoxifenil)-2-
 metilfenil]metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (106); ácido (2R)-2-[(4-[(3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxi)-
 2,6-dimetoxifenil)metil]amino]propanoico (107); ácido (2R)-2-[(4-[(3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil]metoxi)-
 2,6-dimetoxifenil)metil]amino]propanoico (108); y una sal de los mismos.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (III-B) seleccionado de entre ácido 2-[metil{(3-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]acético (15); 3-[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (29);
 1-[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina (38); ácido 1-[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-
 2-carboxílico (48); ácido (2S)-1-[(4-metil-3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (59); 1-3-[(3-
 40 [(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propil]pirrolidin-2-ona (60); ácido (2S)-2-[(3-[(2-metil-3-
 fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico (81); [(2S)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-
 2-il]metanol (89); y una sal de los mismos.

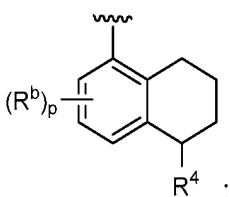
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que el Anillo A es:

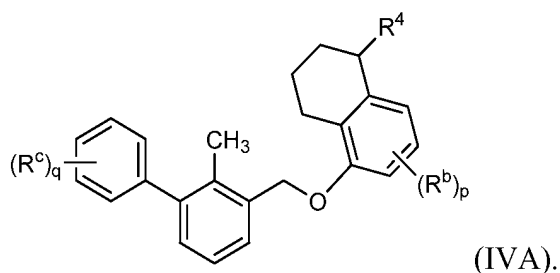
45



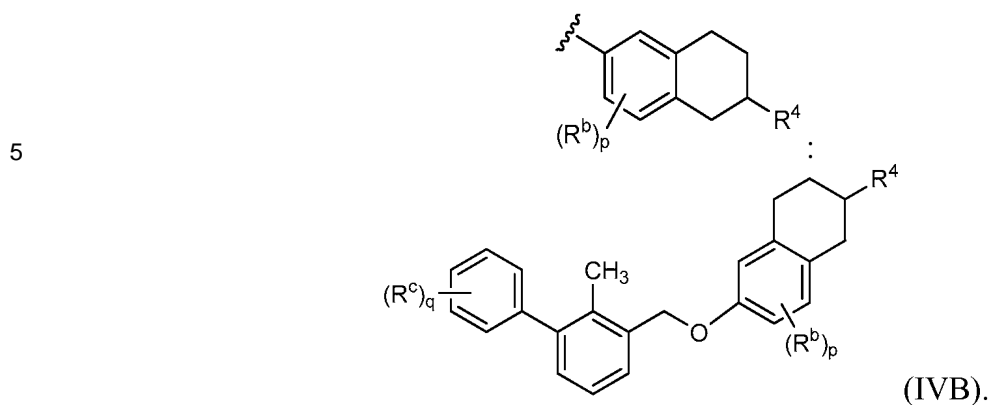
en la que R⁴, R^b, R^c, p, y q se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización los compuestos de
 Fórmula (IVA) en la que el Anillo A es

50





También se incluyen en esta realización los compuestos de Fórmula (IVB) en la que el Anillo A es



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IVA) y Fórmula (IVB) en las que q es cero.

10 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IVA) y Fórmula (IVB) en las que p es cero.

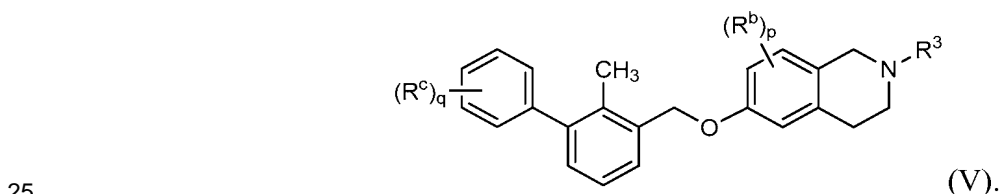
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IVA) y Fórmula (IVB) en las que p es cero y q es cero.

15 Una realización proporciona un compuesto seleccionado de entre N-[2-({5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}amino)etil]acetamida (61); N-[2-({6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}amino)etil]acetamida (62); y una sal de los mismos.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que el Anillo A es:



en la que R³, R^b, R^c, y p se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (V):



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (V) en la que q es cero.

30 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (V) en la que p es cero.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (V) en la que p es cero y q es cero.

Una realización proporciona un compuesto seleccionado de entre ácido 2-(6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético (2); 6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (101); y una sal de

los mismos.

Una realización proporciona un compuesto seleccionado de entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto y sales del mismo.

5 Una realización proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otro aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto o sales del mismo, que se selecciona de entre: 2-(3,5-dimetoxi-4-((piridin-2-ilmetil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((ciclopropilamino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((3-metilpiperidin-1-il)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[3,5-dimetoxi-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)metil)fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((4-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((morfolin-4-ilmetil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[4-((3-hidroxifenil)metil)amino]metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[4-((2-hidroxifenil)metil)amino]metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[4-((4-hidroxifenil)metil)amino]metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((ciclobutilamino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((ciclopentilamino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((ciclohexilamino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((propan-2-il)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; N-(2-(((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)amino)etil)acetamida; 2-[4-((2-dimetilamino)etil)amino]metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-((2-metoxietil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((2-hidroxietil)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[4-((1-(hidroximetil)ciclopentil)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-((4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 3-(((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)amino)propanamida; 2-(3,5-dimetoxi-4-((metilamino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[3,5-dimetoxi-4-((2-(piridin-2-il)etil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(3,5-dimetoxi-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[4-acetilpiperazin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-[3,5-dimetoxi-4-(pirrolidin-1-il)metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; N-[(3S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)pirrolidin-3-il]acetamida; 2-[4-(azetidín-1-ilmetil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[4-acetil-1,4-diazepán-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[etil(piridin-4-ilmetil)amino]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; 2-(4-[[3-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo; ácido 1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-3-carboxílico; (2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida; ácido (2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-2-carboxílico; ácido (3S)-4-[[4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil]amino]-3-hidroxi-butanoico.

40 Una realización proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o sales de los mismos.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable; y al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o sales de los mismos.

45 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende; un vehículo farmacéuticamente aceptable; y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o sales de los mismos.

50 Una realización desvela un proceso para fabricar un compuesto de la presente divulgación o sales del mismo.

Una realización desvela un intermedio para fabricar un compuesto de la presente divulgación o sales del mismo.

55 Esta divulgación incluye todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la divulgación indicada en el presente documento. Cabe destacar que cualquier y todas las realizaciones de la presente divulgación pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entenderá que cada elemento individual de las realizaciones pretende combinarse con cualquier y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

60 Las características y ventajas de la divulgación pueden entenderse más fácilmente por los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la divulgación que, con fines de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. A la inversa, diversas características de la divulgación que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar sub-combinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

65

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "uno o más compuestos o sales de los mismos" se refiere al menos a un compuesto, al menos a una sal de los compuestos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) o sales de los mismos incluyen un compuesto de Fórmula (I); dos compuestos de Fórmula (I); una sal de un compuesto de Fórmula (I); un compuesto de Fórmula (I) y una o más sales del compuesto de Fórmula (I); y dos o más sales de un compuesto de Fórmula (I).

10 A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier átomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

15 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande. Las definiciones expuestas en el presente documento tienen precedencia sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento como referencia.

20 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta divulgación. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a una o más de sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es) pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tal como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, *por ejemplo*, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la descripción. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

40 Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinosulfonatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

55 Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitlohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenitilo) y otros. La sales preferidas incluyen sales monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

65 Los compuestos de Fórmula (I) pueden proporcionarse como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización puede emplearse para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en forma de un sólido.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) se encuentran también dentro del alcance de la presente divulgación. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye uniones de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red del cristal del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo, y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krosggaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, págs. 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de Fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente divulgación.

Se entiende por "compuesto estable" y "estructura estable" un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente divulgación pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación en solitario o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente divulgación junto con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor de PD-1, o eficaces para tratar o prevenir el cáncer o una infección crónica, tal como hepatitis B y hepatitis C.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión del estado de la enfermedad.

Los compuestos de la presente divulgación están destinados a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente marcados de la divulgación pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar. También se incluye dentro de esta divulgación una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente descripción pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosa o parenteral incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, e intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en

forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 to 250 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y de otros factores, sin embargo, pero puede determinarse usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede contener al menos un agente seleccionado de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como, por ejemplo, carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico, y fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tal como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes lubricantes, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, etil celulosa y celulosa acetato butirato.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, pueden prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tal como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileño con ácidos grasos, tal como, por ejemplo, estearato de polioxitileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tal como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxitileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saborífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas, por ejemplo, pueden prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa aceptable, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saborífero puede añadirse a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes saporíferos; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse, por ejemplo, en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarse por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente divulgación incluyen Tween 60, Span 80, alcohol de cetostearilo, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato sódico, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo, también pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas o oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están en el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles, se usan convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede prepararse, por ejemplo, 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tal como, por ejemplo, ácido oleico.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de

aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lana grasa. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta divulgación pueden procesarse de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta divulgación depende de diversos factores, incluyendo la edad, peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta descripción se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta divulgación comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la descripción inhiben la interacción PD-1/proteína PDL-1/proteína, dando como resultado un bloqueo de PD-1. El bloqueo de PD-1 puede mejorar la respuesta inmune a células cancerosas y enfermedades infecciosas en mamíferos, incluyendo seres humanos. En un aspecto, la presente divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto in vivo utilizando un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se puede usar solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. De manera alternativa, un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se puede usar junto con otros agentes inmunogénicos o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe a continuación.

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para tratar el cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento se puede inhibir usando compuestos de la divulgación incluyen cánceres que responden normalmente a inmunoterapia. Los ejemplos no limitativos de cánceres preferidos para tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas). Adicionalmente, la divulgación incluye neoplasias refractarias o recurrentes cuyo crecimiento se puede inhibir usando los compuestos de la divulgación.

Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse usando los usos de la divulgación incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uretra, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo aquellos inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. La presente divulgación también es útil para el tratamiento de cánceres metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai y otros (2005) *Int. Immunol.*, 17:133-144).

Opcionalmente, los compuestos de Fórmula (I) o sales de los mismos pueden combinarse con otro agente inmunogénico, tales como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes (He et al (2004) *J. Immunol.*, 173:4919-28). Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF. En seres humanos, se ha demostrado que algunos tumores son inmunogénicos tales como melanomas. Se anticipa que al elevar el umbral de la activación de los linfocitos T por el bloqueo de PD-1, se espera que las respuestas tumorales se activen en el huésped.

El bloqueo PD-1 puede combinarse con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 414-428; Foon, K. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Cap. 61, págs. 3023-3043 en DeVita, V. et al. (eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Quinta Edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna usando células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más eficaces cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que el GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación de tumores (Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 90: 3539-43).

El estudio de la expresión génica y los patrones de expresión génica a gran escala en diversos tumores ha conducido a la definición de los denominados antígenos específicos de tumores (Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). En muchos casos, estos antígenos específicos de tumor son antígenos de diferenciación expresados en los tumores y en la célula de la que se originó el tumor, por ejemplo, antígenos de melanocitos gp100, antígenos MAGE y Trp-2. Más importante aún, se puede demostrar que muchos de estos antígenos son las dianas de linfocitos T específicos de tumor encontrados en el huésped. El bloqueo de PD-1 puede usarse junto con una colección de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor con el fin de generar una respuesta inmune a estas proteínas. Estas proteínas son normalmente vistas por el sistema inmunitario como antígenos propios y por lo tanto, son tolerantes a ellos. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de telómeros de cromosomas y que se expresa en más del 85 % de los cánceres humanos y en solo un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. 1994) *Science* 266: 2011-2013). (Estos tejidos somáticos pueden protegerse del ataque inmunitario por diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia proteica o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia) o idiotipo de tumores de linfocitos B.

Otras vacunas de tumores pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del herpes sarcoma de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico del tumor que puede usarse junto con el bloqueo de PD-1 son las proteínas de choque térmico purificadas (HSP) aisladas del propio tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en la administración a las células que presentan antígeno para provocar la inmunidad tumoral (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células de presentación de antígeno que pueden usarse para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC pueden producirse ex vivo y cargarse con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como con extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Las DC también pueden ser transducidas por medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también se han fusionado directamente a células tumorales con el propósito de inmunización

(Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Como método de vacunación, la inmunización DC puede combinarse eficazmente con el bloqueo de PD-1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

5 El bloqueo de PD-1 también puede combinarse con tratamientos estándar contra el cáncer. El bloqueo de PD-1 puede combinarse eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Un ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con dacarbazina para el tratamiento de melanoma. Otro ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con interleucina-2 (IL-2) para el tratamiento de melanoma. La razón científica detrás del uso combinado del bloqueo de PD-1 y la quimioterapia es que la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, debería dar lugar a niveles aumentados de antígeno tumoral en la ruta de presentación del antígeno. Otras terapias combinadas que pueden dar como resultado la sinergia con el bloqueo de PD-1 a través de la muerte celular son radiación, cirugía y privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el huésped. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con el bloqueo de PD-1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de células tumorales que pueden alimentar el antígeno tumoral en las rutas de presentación del antígeno huésped.

20 Los compuestos de esta descripción también pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que dirigen las células efectoras que expresan receptores Fc alfa o Fc gamma a células tumorales (véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.922.845 y 5.837.243). Se pueden usar péptidos macrocíclicos biespecíficos para dirigir dos antígenos separados. Por ejemplo, se han usado péptidos macrocíclicos biespecíficos del receptor anti-Fc/antígeno anti-tumor (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios de tumor. Este direccionamiento puede activar más eficazmente las respuestas tumorales específicas. El brazo de linfocitos T de estas respuestas se aumentará mediante el uso del bloqueo de PD-1. De manera alternativa, el antígeno puede administrarse directamente a las DC mediante el uso de péptidos macrocíclicos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

30 Los tumores evaden la vigilancia inmune del huésped por una gran diversidad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden ser superados por la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estas incluyen entre otras TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), y ligando Fas (Hahne, M. et al. (1996) *Science* 274: 1363-1365). Los péptidos macrocíclicos de cada una de estas entidades pueden usarse junto con los compuestos de esta divulgación para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunitarias del tumor por parte del huésped.

35 Los péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmune del huésped pueden usarse junto con anti-PD-1. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función DC y la presentación del antígeno. Los péptidos macrocíclicos anti-CD40 son capaces de sustituir eficazmente la actividad auxiliar de los linfocitos T (Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478) y pueden usarse junto con péptidos macrocíclicos PD-1 (Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). La activación de péptidos macrocíclicos a moléculas coestimuladoras de linfocitos T tales como CTLA-4 (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 5.811.097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), e ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266) también pueden proporcionar niveles aumentados de activación de linfocitos T.

45 El trasplante de médula ósea se utiliza actualmente para tratar diversos tumores de origen hematopoyético. Mientras que la enfermedad del injerto contra huésped es una consecuencia de este tratamiento, el beneficio terapéutico puede obtenerse a partir de respuestas de injerto frente a tumor. El bloqueo de PD-1 puede usarse para aumentar la eficacia de los linfocitos T específicos de tumor injertados donantes. Otros métodos de la divulgación se usan para tratar pacientes que han estado expuestos a toxinas o patógenos particulares. En consecuencia, otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo para el tratamiento de una enfermedad infecciosa. Similar a su aplicación a los tumores como se ha analizado anteriormente, el compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, se puede usar en solitario, o como coadyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmune a patógenos, toxinas y auto-antígenos. Los ejemplos de agentes patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estos incluyen, pero sin limitación, VIH, Hepatitis (A, B, y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*. El bloqueo de PD-1 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes tales como el VIH que presentan antígenos alterados durante el transcurso de las infecciones. Estos nuevos epítomos se reconocen como extraños en el momento de la administración, provocando así una fuerte respuesta de linfocitos T que no se amortigua por las señales negativas a través de PD-1.

65 Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones tratables por usos de la divulgación incluyen VIH, hepatitis (A, B, o C), herpes virus (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus Epstein Barr), adenovirus, virus influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubeola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue,

virus del papiloma, virus de molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables por usos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococci, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis, y bacterias de la enfermedad de Lyme.

Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones tratables por los usos de la divulgación incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los usos de la divulgación incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, y Nippostrongylus brasiliensis.

En todos los usos anteriores, el bloqueo de PD-1 puede combinarse con otras formas de inmunoterapia tales como tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2) o terapia de anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación de antígenos tumorales mejorada (véase, por ejemplo, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123).

Los compuestos de esta descripción pueden provocar y amplificar respuestas autoinmunes. De hecho, la inducción de respuestas antitumorales usando vacunas de células tumorales y péptidos revela que muchas respuestas antitumorales implican anti-reactividades (despigmentación observada en el melanoma B16 modificado con anti-CTLA-4+GM-CSF en van Elsas et al. anteriormente; despigmentación en ratones vacunados con Trp-2 (Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 96: 2982-2987); prostatitis autoinmune evocada por vacunas de células tumorales TRAMP (Hurwitz, A. (2000) anteriormente), la vacunación con antígenos de péptidos de melanoma y el vitiligo observado en ensayos clínicos en seres humanos (Rosenberg, SA y White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4).

Por lo tanto, es posible considerar el uso del bloqueo anti-PD-1 junto con diversas autoproteínas para diseñar protocolos de vacunación para generar eficazmente respuestas inmunes contra estas autoproteínas para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer implica una acumulación inapropiada de péptido A.beta. en depósitos amiloides en el cerebro; las respuestas de anticuerpos contra el amiloide son capaces de eliminar estos depósitos amiloides (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).

Otras autoproteínas también pueden usarse como dianas tales como IgE para el tratamiento de alergia y asma, y TNF.alfa. para la artritis reumatoide. Finalmente, pueden inducirse respuestas de anticuerpos a diversas hormonas mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo. Para la anticoncepción se pueden utilizar respuestas de anticuerpos neutralizantes a hormonas reproductivas. La respuesta de anticuerpos neutralizantes a hormonas y otros factores solubles que se requieren para el crecimiento de tumores particulares también pueden considerarse como posibles dianas de vacunación.

Pueden usarse usos análogos como se ha descrito anteriormente para el uso del anticuerpo anti-PD-1 para la inducción de respuestas terapéuticas autoinmunes para tratar pacientes que tienen una acumulación inapropiada de otros auto-antígenos, tales como depósitos amiloides, incluyendo A.beta. en la enfermedad de Alzheimer, citocinas tales como TNF.alfa., e IgE.

Los compuestos de esta divulgación se pueden usar para estimular respuestas inmunitarias específicas de antígeno por coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo con un antígeno de interés (por ejemplo, una vacuna). En consecuencia, en otro aspecto, la divulgación proporciona: (i) el antígeno; y (ii) un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, para mejorar una respuesta inmune a un antígeno en un sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno vírico, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno. Los ejemplos no limitativos de tales antígenos incluyen los analizados en las secciones anteriores, tales como los antígenos tumorales (o vacunas tumorales) analizados anteriormente, o antígenos de los virus, bacterias u otros patógenos descritos anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la divulgación pueden coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente citotóxico, un agente radiotóxico o un agente inmunosupresor. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse antes, después o simultáneamente con el otro agente terapéutico o pueden coadministrarse con otras terapias conocidas, por ejemplo, una terapia anticancerosa, por ejemplo, radiación. Dichos agentes terapéuticos incluyen, entre otros, agentes antineoplásicos tales como doxorubicina (adriamicina), cisplatino, bleomicina sulfato, carmustina, clorambucilo, descarbazina y ciclofosfamida hidroxilada que, por sí solos, son solamente eficaces a niveles que son tóxicos o subtóxicos para un paciente. El cisplatino se administra por vía intravenosa como una dosis de 100 mg/dosis una vez cada cuatro semanas y la adriamicina se administra por vía intravenosa en forma de una dosis de 60-75 mg/ml una vez cada 21 días. La coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, con agentes quimioterapéuticos proporciona

dos agentes anticancerosos que actúan a través de diferentes mecanismos que producen un efecto citotóxico a las células tumorales humanas. Dicha coadministración puede resolver problemas debidos al desarrollo de resistencia a fármacos o a un cambio en la antigenicidad de las células tumorales que las hará no reactivas con el anticuerpo.

5 También dentro del alcance de la presente divulgación se encuentran kits que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo e instrucciones de uso. El kit puede contener además al menos un reactivo adicional. Los kits incluyen normalmente una etiqueta que indica el uso pretendido del contenido del kit. El término etiqueta incluye cualquier material escrito o grabado suministrado en o con el kit, o que de otro modo acompaña al kit.

10 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente divulgación, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica. En los usos de la presente divulgación, dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención.

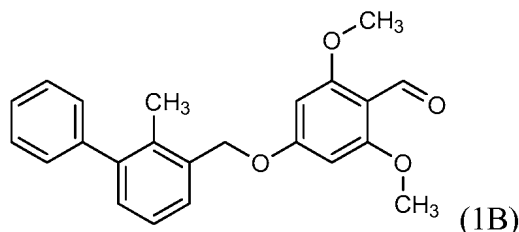
15 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la interacción PD-1/PD-L1 con valores de CI_{50} de 10 μM o menos, por ejemplo, de 0,01 a 10 μM , según se mide por el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF) de PD-1/PD-L1. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la interacción PD-1/PD-L1 con valores de CI_{50} de 1 μM o menos, por ejemplo, de 0,01 a 1 μM .

20 **Ejemplos**

La divulgación se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los Ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la divulgación, y sin apartarse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la divulgación a diversos usos y condiciones. Como resultado, la divulgación no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

30 Abreviaturas

Intermedio 1B: 2,6-dimetoxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído



35 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,158 ml, 11,10 mmol) en THF (50 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (1,838 g, 10,09 mmol), trifenilfosfina (2,91 g, 11,10 mmol) y 2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (2 g, 10,09 mmol) en THF seco (50 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,40 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 6H), 2,30 (s, 3H). Fr = 0,55 1:1 de acetato de etilo:hexanos.

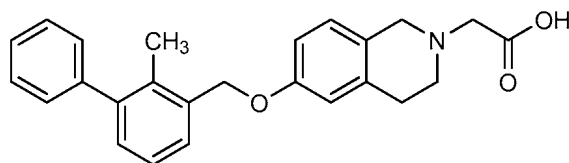
Ejemplo 1:

45 Una solución de 2,6-dimetoxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído (20 mg, 0,055 mmol), ácido (S)-piperidin-2-carboxílico y triacetoxi borohidruro sódico (35,1 mg, 0,166 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a 85 °C durante 45 min. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 20,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Método A de LC/MS: 2,8 min, M^{+1} : 476,3, M^{-1} : 474,4, Masa exacta: 475,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55-7,15 (m, 8H), 6,43 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,20-3,04 (m, 3H), 3,22-3,02 (m, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,82 (s a, 2H), 1,57 (s a, 2H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H).

55 Los ejemplos 6, 7, 9-15, 17, 18, 21, 24-26, 32, 36, 37, 46-48, 69, 84, 103, 105, 111, 163-190, 195, 196, 233-244 y 246-284 en la tabla se prepararon a partir del Intermedio 1B, 2,6-dimetoxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído, y una amina apropiada de acuerdo con el proceso sintético general descrito para el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

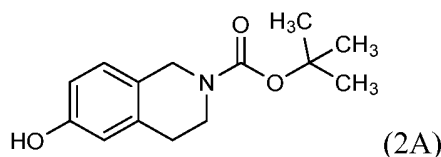
Ácido 2-(6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético



(2)

5

Intermedio 2A: 6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



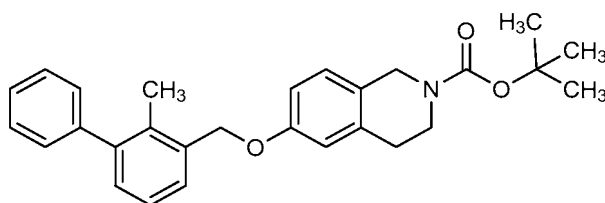
(2A)

10

Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol HCl (1 g, 5,39 mmol) y BOC₂O (2,251 ml, 9,70 mmol) en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y cloroformo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La porción acuosa se neutralizó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 1,6 g de un aceite de color amarillo. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-60 % en hexanos para proporcionar 0,58 g de producto. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,62-1,46 (m, 13H).

15

20 Intermedio 2B: 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



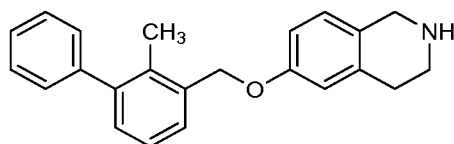
(2B)

25

Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,503 ml, 2,59 mmol) en THF (11,800 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0 °C) de 6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (586 mg, 2,351 mmol), trifenilfosfina (678 mg, 2,59 mmol) y (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (513 mg, 2,59 mmol) en THF seco (11,800 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El exceso de disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía con acetato de etilo al 0-35 % en hexano sobre una columna de gel de sílice. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,48-7,42 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,69 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

30

Intermedio 2C: 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina HCl



(2C)

35

El compuesto, 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 1,350 mmol), se disolvió en exceso de HCl 2 N en éter dietílico, 3 ml, a temperatura ambiente. La solución se dejó reposar durante una noche. Se recogió un precipitado de color amarillo, se lavó una vez con éter y se secó al vacío durante una noche para proporcionar un sólido de color amarillo (425 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49-7,42 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90 (s, 2H). El Intermedio 2C es el Ejemplo 101.

40

45

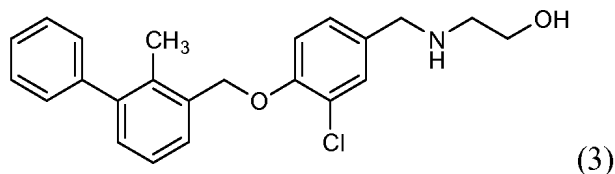
Ejemplo 2:

Una mezcla se preparó combinando carbonato potásico (0,055 g, 0,400 mmol) y 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,066 g, 0,2 mmol) en acetonitrilo (2,000 ml). Se filtró 2-bromoacetato de metilo a través de un lecho pequeño de carbonato potásico para retirar cualquier hidrogenobromuro. Se añadió a la mezcla 2-bromoacetato de metilo (0,034 g, 0,220 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La extensión de la reacción se determinó como de aproximadamente el 20 %. La mezcla se calentó a 35 °C durante 1 hora. El material de partida restante se consumió. El material se usó sin purificación adicional.

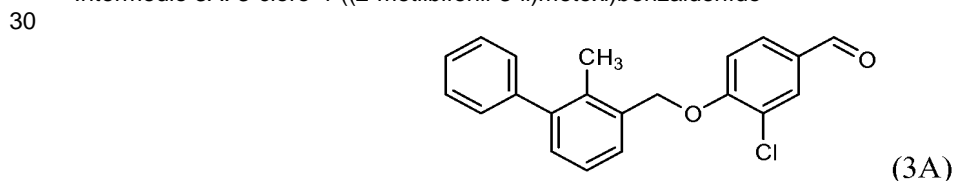
La mitad del material sin purificar se diluyó con 2 ml de metanol y 1 ml de hidróxido sódico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido y el producto estaba presente. Los disolventes se retiraron usando un evaporador rotatorio. El sólido material se disolvió en DMF. Quedó una porción insoluble. La mezcla resultante se filtró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. Método M de LC/MS: 2,8 min, M⁺¹: 388,2, M⁻¹: 386,1, Masa exacta: 387,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49-7,4 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,85 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 3

2-[[{3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]etanol



Intermedio 3A: 3-cloro-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,01 g, 5 mmol) en THF (30 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 4-hidroxi-3-clorobenzaldehído (0,782 g, 5 mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 4,99 mmol) y el intermedio 1A, 2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (0,90 g, 4,54 mmol) en THF seco (30 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El disolvente se retiró por evaporador rotatorio. El residuo se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice con 10:1 de Hexano:acetato de etilo. Se aislaron 0,97 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,90 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 3:

La solución de 3-cloro-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (20 mg, 0,059 mmol) y 2-aminoetanol (3,99 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró, se añadió tolueno (3 ml) y se eliminó con evaporador rotatorio. Al residuo se le añadieron diclorometano (5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (37,8 mg, 0,178 mmol). La mezcla de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en metanol para su purificación. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Método A de LC/MS: 2,7 min, M⁺¹: 382,4 Masa exacta: 381,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,46 (t, J =

5,8 Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (s, 1H, acetato).

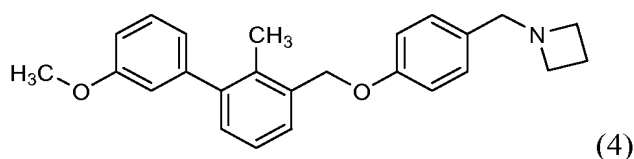
Los Ejemplos 23, 31, 33-35, 65, 66, 78, 79, 98, 115, 116, 117 y 197 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 excepto que se usó una amina disponible en el mercado apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

El Ejemplo 162 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 excepto que se usó ácido (S)-5-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5-triazaespiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico (Van Der Meijden, B. Robinson, J.A. ARKIVOC, 2011, vi, 130-136) para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

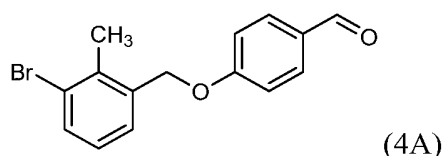
El Ejemplo 102 se preparó de acuerdo con el proceso general descrito en el Ejemplo 3 excepto que se usó 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído en la primera etapa en lugar de 4-hidroxi-3-clorobenzaldehído.

Ejemplo 4

1-(4-((3'-metoxi-2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)azetidina

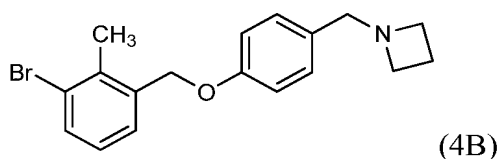


20 Intermedio 4A: 4-(3-bromo-2-metilbenciloxi)benzaldehído



Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (4,25 ml, 21,88 mmol) en THF (100 ml) se añadió a una solución enfriada (0 °C) de 4-hidroxibenzaldehído (2,67 g, 21,88 mmol), trifenilfosfina (5,74 g, 21,88 mmol) y (3-bromo-2-metilfenil)metanol (4,0 g, 19,89 mmol) en THF seco (100 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para dar 4,9 gramos del compuesto del título (81 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,93 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Intermedio 4B: 1-(4-(3-bromo-2-metilbenciloxi)bencil)azetidina



Una solución de tetrametil amonio triacetoxiborohidruro (345 mg, 1,311 mmol) y sal clorhidrato de azetidina (123 mg, 1,311 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió a una solución de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)benzaldehído (200 mg, 0,655 mmol) en diclorometano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se seco (Na₂SO₄). Después, el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa usando un sistema de tampón de metanol-H₂O-TFA. Las fracciones se recogieron y se concentraron usando un speed-vac durante una noche para dar 102 mg de un sólido de color blanco. El análisis por LC/MS analítica se usó para determinar la pureza final: Columna: Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm, Fase móvil A: 10:90 de metanol:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de metanol:agua con ácido trifluoroacético al 10,1 %; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 2 minutos; Caudal: 1,0 ml/min. Tiempo de retención: 1,8 minutos, M⁺: 348.

Ejemplo 4:

Se preparó una solución de 1-(4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)bencil)azetidina (330 mg, 880 μmol) en dioxano (22 ml). A continuación, se preparó una solución de carbonato de cesio (568 mg, 1,8 mmol) en agua (4,4 ml). A ácido 3-metoxifenilborónico en un vial para microondas de 2 ml se le añadió 1 ml de la solución de ácido (S)-2-((4-((3-bromo-

2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico, 200 μ l de la solución de carbonato de cesio y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), diclorometano (3,56 mg, 4,33 μ mol). El vial se tapó y se calentó en un microondas Biotage Initiator (400 W) durante 10 min a 140 °C con 20 segundos de agitación y usando un tiempo de mantenimiento fijo. Los contenidos se transfirieron a cartuchos de 6 ml PL-Tiol SPE (acondicionados con metanol).

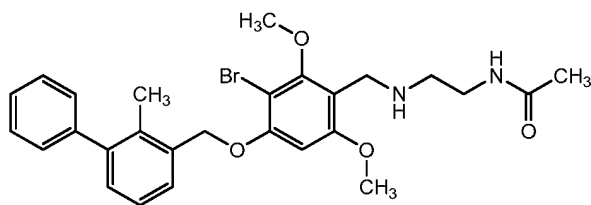
5 El vial de reacción se aclaró con 500 μ l de metanol cada vez y los aclarados se transfirieron a cartuchos SPE. El producto eluido con 4 ml de metanol cada vez se recogió en tubos de cultivo de 16 x 100 mm. La muestra se secó en una secadora de sobremesa Zymark a 35 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió 1 ml de DMF a cada vial y se purificó por HPLC de fase inversa: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Método M de LC/MS: 3,9 min, M⁺: 374,4, Masa exacta: 373,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,49 (s a, 2H), 3,14 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H).

Los Ejemplos 75, 92, y 93 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 excepto que la amina apropiada se substituyó por azetidina en la etapa de aminación reductora y se usó un ácido borónico apropiado en la etapa de acoplamiento catalizado por paladio.

20

Ejemplo 5

N-{2-[(3-bromo-2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil}acetamida



(5)

25

El Ejemplo 5 se preparó por bromación del Ejemplo 37: A una solución de bromuro potásico (26,5 mg, 0,223 mmol) y bromo (14,25 mg, 0,089 mmol) en agua se le añadió N-(2-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida (20 mg, 0,045 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y se formó un precipitado de color amarillo. Se añadió agua y el precipitado de color amarillo se recogió (19 mg). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

30

35

40 Los Ejemplos 8, 22, 29, 67 y 104 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

45 Los Ejemplos 16, 30, 39, 49, 61 y 82 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 3-hidroxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

50 Los Ejemplos 60 y 89 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 3-hidroxi-4-metilbenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

55 Los Ejemplos 19, 20, 28, 40, 42-44, 51-59, 64, 72-74, 76, 77, 85, 86, 88, 90, 91, 94-97, 100 y 110 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

El Ejemplo 27 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 4-hidroxi-2-metoxi-3-metilbenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído.

Los Ejemplos 38, 68,81, 83 y 99 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

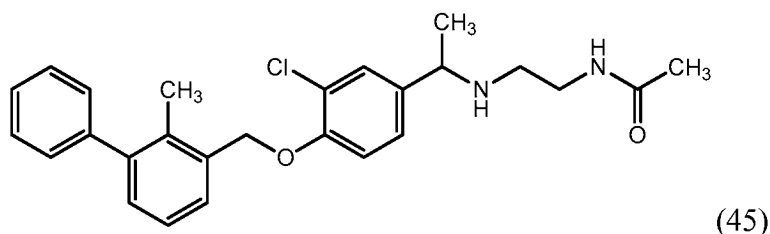
5 Los Ejemplos 41, 70 y 87 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

10 Los Ejemplos 50 y 80 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 excepto que se usó 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído y se usó una amina apropiada para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

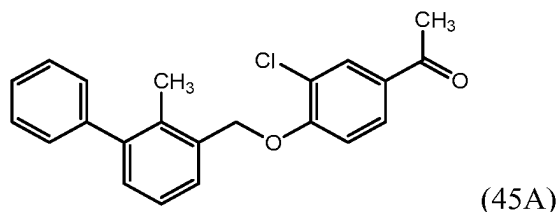
15 Los Ejemplos 106, 107, y 108 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 excepto que se usó 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxibenzaldehído, la alanina se sustituyó por azetidina en la etapa de aminación reductora y se usó un ácido borónico apropiado en la etapa de acoplamiento catalizado por paladio.

Ejemplo 45

20 N-{2-[(1-{3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)etil]amino]etil}acetamida



25 Intermedio 45A: 1-(3-cloro-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenil)etanona



El Intermedio 45A se preparó a partir de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona y el Intermedio 1A de acuerdo con el procedimiento general descrito para preparar el Intermedio 1B.

Ejemplo 45:

A una solución de 1-(3-cloro-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)etanona (20 mg, 0,057 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron N-acetiletildiamina (12,94 mg, 0,114 mmol) y ortotitanato de tetra-terc-butilo (0,050 ml, 0,143 mmol). La mezcla de color blanco resultante se calentó a 85 °C en un microondas durante 1 hora. Se añadió más cantidad de ortotitanato de tetra-terc-butilo (0,050 ml, 0,143 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se añadió borohidruro sódico (6,47 mg, 0,171 mmol) seguido de etanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,6 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 3H).

El Ejemplo 71 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 45 excepto que se usó 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona en lugar de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona.

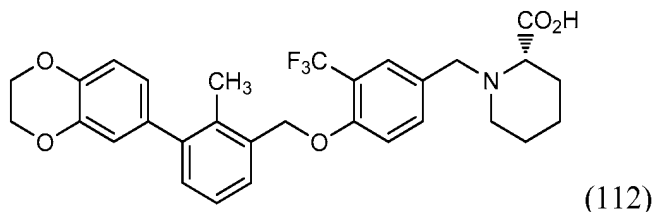
50 El Ejemplo 62 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 45 excepto que se usó 5-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona.

El Ejemplo 63 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 45 excepto que se usó 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona.

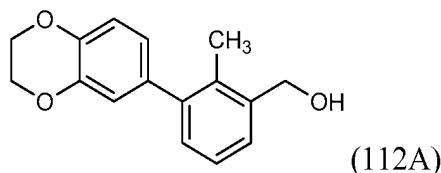
El Ejemplo 109 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 45 excepto que se usó 1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol en lugar de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona.

Ejemplo 112

10 Ácido (2S)-1-[(4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-2-carboxílico

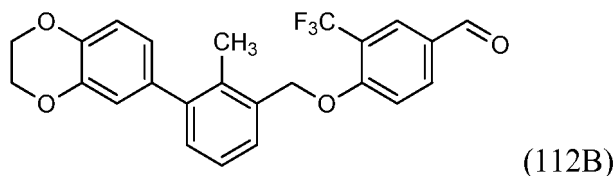


15 Intermedio 112A: (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol



20 Se cubrió ácido (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)borónico (0,537 g, 2,98 mmol), (3-bromo-2-metilfenil)metanol (0,5 g, 2,487 mmol) y catalizador XPhos de 2ª generación (0,059 g, 0,075 mmol) con THF (24 ml) y se desgasificó. Se añadió fosfato potásico, tribásico (12,43 ml, 6,22 mmol) como una solución acuosa 0,5 M. La reacción se agitó a temperatura ambiente cerrada herméticamente en una atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó usando 3:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g. Las fracciones que contenían el producto deseado proporcionaron 0,59 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

Intermedio 112B: 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-3-(trifluorometil)benzaldehído



30 Se combinaron 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (35,9 mg, 0,189 mmol), trifenilfosfina (49,5 mg, 0,189 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (44 mg, 0,172 mmol) en THF seco (1 ml). Se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,037 ml, 0,189 mmol) en THF (1 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche. El disolvente se retiró por evaporador rotatorio. El residuo en bruto se purificó con 5:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g. Las fracciones combinadas para proporcionar 0,046 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

40 Ejemplo 112:

45 Una solución en DMF (1,5 ml) de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-3-(trifluorometil)benzaldehído (15 mg, 0,035 mmol) se agitó ácido (S)-piperidin-2-carboxílico (13,57 mg, 0,105 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro sódico (6,60 mg, 0,105 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,004 µl, 0,035 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

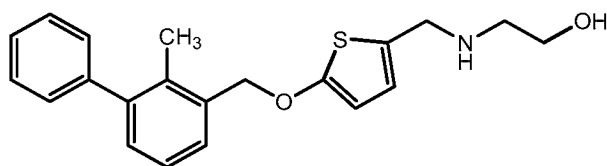
secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 14,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,87 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 2,86 (s a, 1H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H), 1,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 18,7 Hz, 3H), 1,37 (s a, 1H).

El Ejemplo 113 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 112 excepto que se usó N-(2-aminoetil)acetamida para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

10 El Ejemplo 114 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 112 excepto que se usó ácido (S)-4-amino-3-hidroxitbutanoico para la aminación reductora en lugar de ácido piperidin-2-carboxílico.

Ejemplo 118

15 2-[(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]tiofen-2-il)metil]amino]etan-1-ol

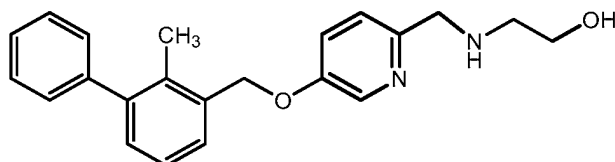


(118)

20 En un vial transparente de 8 ml, se combinaron (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (50 mg, 0,252 mmol), carbonato de cesio (123 mg, 0,378 mmol), 2-(Di-t-butilfosfina)-3-metoxi-6-metil-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (7,09 mg, 0,015 mmol), 4 A de tamices moleculares (50 mg) y tolueno (0,4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón. Se añadieron 5-clorotiofeno-2-carbaldehído (55,5 mg, 0,378 mmol, Cole, Andrew G.; Letourneau, Jeffrey John; Ho, Koc-Kan, documento WO 2010059922 A1) y dímero de cloruro de alilpaladio (ii) (2,77 mg, 7,57 μmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 15 % en éter de petróleo en una columna de gel de sílice de 4 g. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar el aldehído deseado (0,039 g). El Ejemplo 118 se preparó a partir de este aldehído y 2-amino etanol de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

30 Ejemplo 119

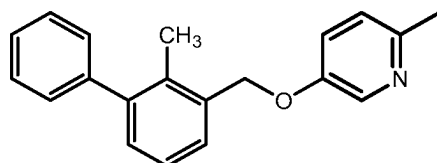
2-[(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil]amino]etan-1-ol



(119)

35

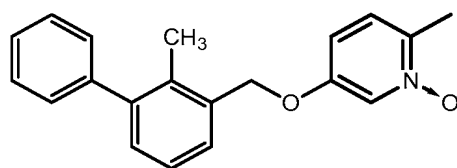
Intermedio 119A: 2-metil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina



(119A)

40 A una solución de 6-metilpiridin-3-ol (0,209 g, 1,915 mmol) y carbonato de cesio (1,248 g, 3,83 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-(bromometil)-2-metil-1,1'-bifenilo (0,5 g, 1,915 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo en bruto (500 mg). El residuo en bruto se purificó con un gradiente de acetato de etilo al 25 - 30 % en éter de petróleo en una columna de gel de sílice de 12 gramo para proporcionar el compuesto deseado (0,365 g, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25(s, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 5H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

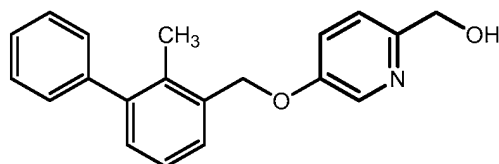
50 Intermedio 119B: 1-óxido de 2-metil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina



(119B)

A una solución de 2-metil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina (365 mg, 1,261 mmol) y bicarbonato sódico (318 mg, 3,78 mmol) en cloroformo (8 ml) a 0 °C se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (435 mg, 2,52 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h tiempo durante el cual la reacción se volvió una emulsión espesa. El análisis por TLC con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo mostró que el material de partida se había consumido. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico al 10 % (40 ml), agua (40 ml), cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener el producto en bruto que se usó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23(s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

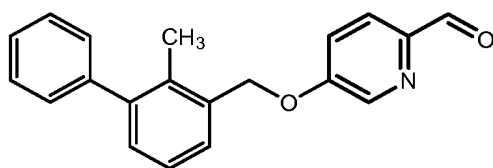
Intermedio 119C: (5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridin-2-il)metanol



(119C)

Una solución de 1-óxido de 2-metil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina (0,38 g, 1,244 mmol) en anhídrido acético (3 ml, 31,8 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. El análisis por TLC con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo mostró que el material de partida se consumió para proporcionar un compuesto de fr mayor coherente con el intermedio acetato. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), agua (30 ml), cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el acetato en bruto (380 mg). El acetato en bruto (380 mg) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió carbonato potásico (0,602 g, 4,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo mostró que el acetato se consumió para proporcionar un compuesto de fr inferior. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con agua (20 ml), cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó con un gradiente de EtOAc al 30 % en éter de petróleo en una columna de gel de sílice de 4 gramos para aislar el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30(s, 1H), 7,15-7,60 (m, 10H), 5,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,50(d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Intermedio 119D: 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído



(119D)

A una solución de (5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridin-2-il)metanol (190 mg, 0,622 mmol) en metanol (5 ml) a TA se le añadió dióxido de manganeso (541 mg, 6,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por TLC con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho se lavó con diclorometano (50 ml). El filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto (0,13 g, 67 %) se aisló por cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 4 gramos usando acetato de etilo al 10-12 % en éter de petróleo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90(s, 1H, CHO), 8,6 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

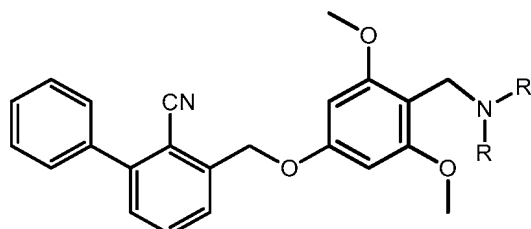
El Ejemplo 119 se preparó a partir del intermedio 119D, 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído, y 2-amino etanol de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

El Ejemplo 120 se preparó a partir del intermedio 119D, 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído, y (1-aminociclopentil)metanol de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

El Ejemplo 121 se preparó a partir del intermedio 119D, 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído, y metil amina de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

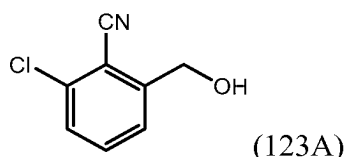
El Ejemplo 122 se preparó a partir del intermedio 119D, 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído, y 5-(aminometil)pirrolidin-2-ona de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

Ejemplos 123-161 y 295



10

Intermedio 123A: 2-cloro-6-(hidroximetil)benzonitrilo



15

En un matraz de fondo redondo de una boca de 1000 ml se cargó 3-cloro-2-cianobenzoato de etilo (8,0 g, 38,2 mmol, Dean, David Kenneth; Munoz-Muriedas, Jorge; Sime, Mairi; Steadman, Jon Graham Anthony; Thewlis, Rachel Elizabeth Anne; Trani, Giancarlo; Walter, Darilo Simon, documento WO 2010125102 A1) y tetrahidrofurano (390 ml). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió a -40 °C y se añadió en porciones borohidruro de litio (1,663 g, 76 mmol) durante 15 minutos. Después de añadir todo el borohidruro de litio, la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por TLC con 4:6 de acetato de etilo:éter de petróleo mostró que el material de partida se había consumido. Se cargó cloruro de amonio acuoso saturado en un matraz de fondo redondo de múltiples bocas de 2000 ml y se enfrió a -5 °C (temperatura interna). Se añadió a la reacción en bruto lentamente durante 15 minutos. Después de que se completara la adición, la temperatura se mantuvo a -5 °C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 300 ml) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1,5 N (1 x 50 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo (7,0 g). El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió éter de petróleo hasta que se formó un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío para dar el compuesto del título (3,5 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55(m, J = 2,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,14 (s, 1H, OH).

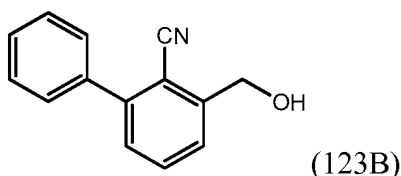
20

25

30

Intermedio 123B: 3-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

35



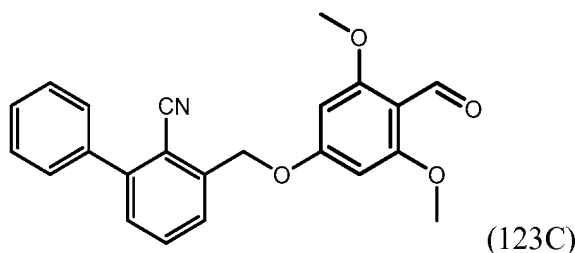
40

45

A la solución de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzonitrilo, 123A, (2 g, 11,93 mmol) en THF (80 ml), se le añadieron ácido fenilborónico (2,183 g, 17,90 mmol) y catalizador Xphos de 2ª generación (0,263 g, 0,334 mmol, CAS Número 1310584-14-5). Se burbujeó nitrógeno en la reacción durante 5 minutos para purgar el oxígeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió fosfato potásico tribásico frío 0,5 M (47,9 ml, 23,94 mmol) en agua a la mezcla de reacción y la purga de nitrógeno continuó durante 5 minutos. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC con 1:1 de acetato de etilo:éter de petróleo mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se diluyó con 75 ml de diclorometano y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 15 ml de diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío a 40 °C para dar el producto en bruto. El residuo se purificó en una columna de 120 gramos de gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente. El producto se eluyó en acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,82 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,70(m, 2H), 7,40-7,55(m, 6H), 4,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,13 (t, $J = 6,0$, 1H, OH).

Intermedio 123C: 3-((4-formil-3,5-dimetoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



5

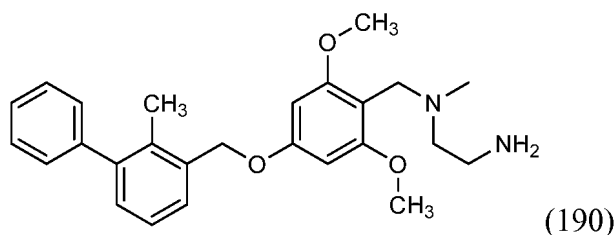
A una solución de 3-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo, 123B, (300 mg, 1,434 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (261 mg, 1,434 mmol) y trifenilfosfina (489 mg, 1,864 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción parecía de color pardo y turbia. Se enfrió a 0°C y después se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,367 ml, 1,864 mmol) en 1 ml de THF. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC no mostró formación de producto. Se añadieron tetrahidrofurano (10 ml), trifenilfosfina (489 mg, 1,864 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,367 ml, 1,864 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió una solución transparente. Se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice de 40 gramos usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente. El producto se eluyó en acetato de etilo al 40 %-45 %. El producto se eluyó como una mezcla junto con la impureza de óxido de trifenilfosfina polar. Las fracciones recogidas se evaporaron para obtener el compuesto en forma de un sólido de color blanquecino (500 mg). El compuesto de 500 mg se suspendió en 5 ml de alcohol isopropílico y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 2,5 ml de alcohol isopropílico y se secaron durante 2 horas al vacío para dar el compuesto del título (180 mg). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,23(s, 1H, CHO), 7,80(m, 2H), 7,65 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,60(m, 5H), 6,44(s, 2H), 5,45(s, 2H), 3,84(s, 6H).

Los Ejemplos 123-161 y 295 se prepararon a partir del intermedio 123C 3-((4-formil-3,5-dimetoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo de acuerdo con las condiciones de aminación reductora según se describe para el Ejemplo 1 usando la amina apropiada para obtener el producto deseado.

Ejemplo 190

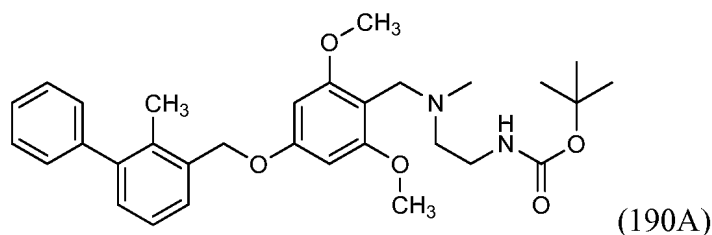
N1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)-N1-metiletano-1,2-diamina

30



Intermedio 190A: (2-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)(metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo

35



Se combinaron (2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo (0,348 g, 2,000 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,636 g, 3,00 mmol) y 2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (0,362 g, 1 mmol) en DMF (5 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20

40

ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 600 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Método A de LC/MS: 2,2 minutos, $M^{+1} = 521,6$, EM = 520,3. Método M de LC/MS: 3,1 minutos, $M^{+1} = 521,6$, EM = 520,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,45 - 6,25 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 6H), 3,41 (s a, 2H), 3,06 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,38 (s a, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,43 - 1,34 (m, 9H).

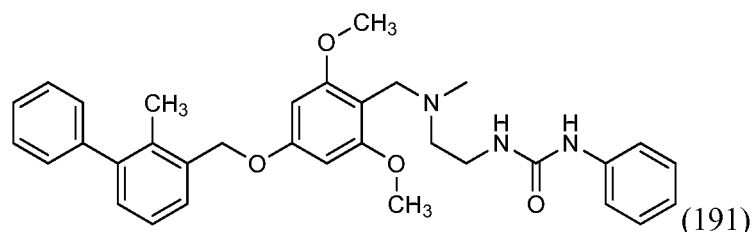
Ejemplo 191:

- 10 Se disolvió el Intermedio 191A (2-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)(metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,15 mmol) en 5 ml de ácido clorhídrico 0,5 N en éter dietílico. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con éter y se burbujeó nitrógeno a través de reacción durante 10 minutos. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se puso al vacío durante una noche.
- 15 Se sometió a cromatografía por HPLC de fase inversa usando las siguientes condiciones. % de B inicial = 5 a % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 10 minutos, Caudal = 40 ml/minuto, Longitud de onda = 220 nm, Disolvente A = metanol al 10 %, agua al 90 % con TFA al 0,1 %, Disolvente B = metanol al 90 %, agua al 10 % con TFA al 0,1 %, Columna = Phenomenex-Luna 30 x 50 mm S10.
- 20 El pico principal a 8,6 minutos era coherente con el producto deseado. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación para dar el compuesto del título en forma de una sal de ácido bis trifluoro acético (0,61 g, 82 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,48 (s a, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (c, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 6H), 3,70 - 3,39 (m, 5H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,29 (s, 3H).
- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 2,74 (s a, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 191

30

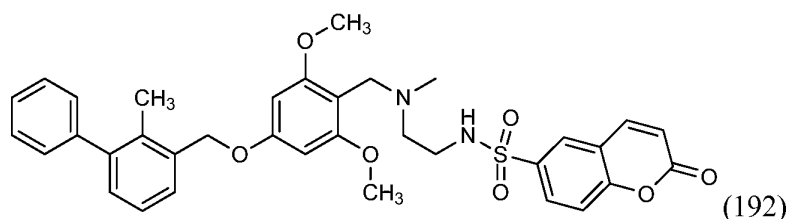
1-(2-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)(metil)amino)etil)-3-fenilurea



- 35 Se cargó isocianatobenceno (0,012 g, 0,100 mmol) en diclorometano (0,5 ml) en un vial de reacción de 5 ml. Se añadió una solución del Ejemplo 190, N1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)-N1-metiletano-1,2-diamina, 2 TFA (0,032 g, 0,05 mmol) y base de Hunig (0,027 ml, 0,155 mmol) en diclorometano (0,5 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 25 minutos, después una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %.
- 40 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s a, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,05 (s a, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,47 (s a, 2H), 3,23 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 192

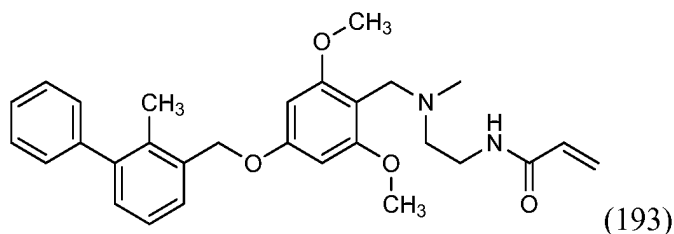
50 N-{2-[[2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]encil]metil}(metil)amino)etil}-2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonamida



Se cargó cloruro de 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonilo (0,024 g, 0,100 mmol) en un vial de reacción de 5 ml. Se añadió una solución del Ejemplo 190, N1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)-N1-metiletano-1,2-diamina, 2 TFA (0,032 g, 0,05 mmol) y base de Hunig (0,027 ml, 0,155 mmol) en diclorometano (0,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. La reacción comprobada por LCMS mostró el producto más deseado. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 19,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 2,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

15 Ejemplo 193

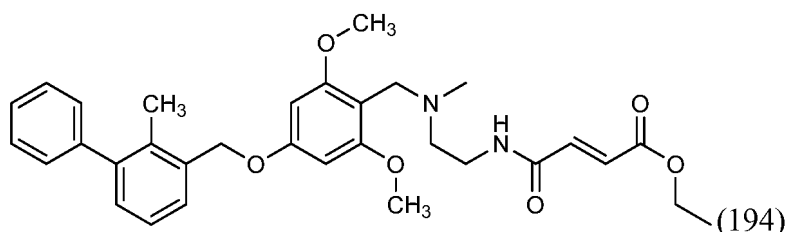
N-2-[(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)encil)metil](metil)amino]etil]prop-2-enamida



20 Ejemplo 190, Se combinó N1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)-N1-metiletano-1,2-diamina (0,021 g, 0,05 mmol), con base de Hunig (0,026 ml, 0,150 mmol) y cloruro de acrililo (0,014 g, 0,150 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 hora, El análisis por LC/MS mostró el producto deseado. Se añadió metanol y se eliminó el disolvente en una corriente de aire. Se disolvió de nuevo en metanol y se filtró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 19,2 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 6,13 - 5,97 (m, 1H), 5,61 - 5,52 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

35 Ejemplo 194

(2E)-3-[(2-[(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)encil)metil](metil)amino]etil]carbamoil]prop-2-enoato de etilo

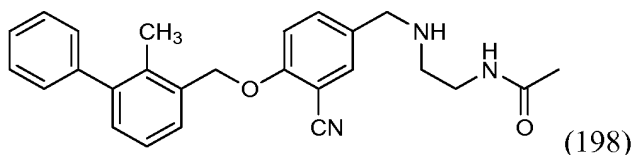


40 Se combinaron el Ejemplo 190 N1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)-N1-metiletano-1,2-diamina (0,021 g, 0,05 mmol), base de Hunig (0,026 ml, 0,150 mmol) y 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (0,024 g, 0,150 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 30 minutos, la comprobación de la reacción por LC/MS mostró el producto deseado. Se añadió metanol y se eliminó el disolvente en una corriente de aire. Se disolvió de nuevo en metanol y se filtró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 17,8 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s a, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,30 (d, J = 5,8

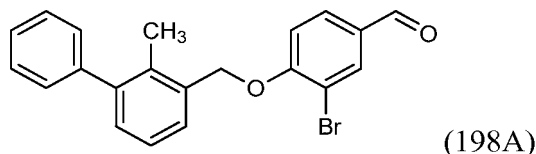
Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 198

5 N-{2-[(3-ciano-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil}acetamida



10 Intermedio 198A: 3-bromo-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído



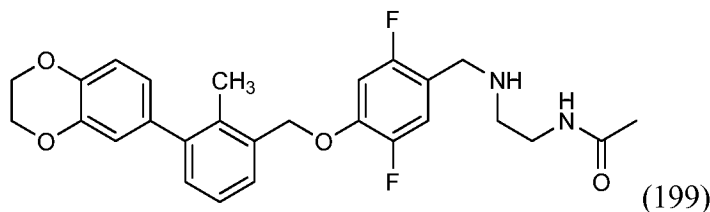
A una solución enfriada (0 °C) de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (101 mg, 0,5 mmol), trifenilfosfina (146 mg, 0,555 mmol) y (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (100 mg, 0,504 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,108 ml, 0,555 mmol) en THF (3 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche. El exceso de disolvente se evaporó por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se disolvió en metanol y se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 30-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 106,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Método A de LC/MS: 3,1 minutos, $M^+ = 381,0$, EM = 380,0.

Ejemplo 198:

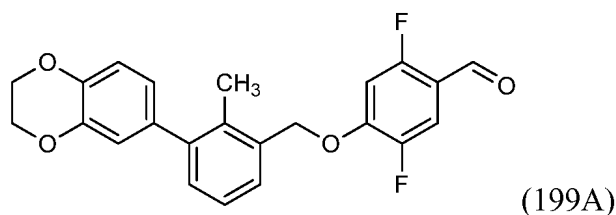
Se combinó cianuro de cobre (I) (18 mg, 0,201 mmol) y 3-bromo-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (50 mg, 0,131 mmol) en DMF (1311 μ l) en una atmósfera de argón. Se selló y se calentó a 120 °C durante 72 horas. Se filtró y se combinó la solución directamente con triacetoxihidrobórato sódico (84 mg, 0,394 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (26,8 mg, 0,263 mmol) en DMF (657 μ l). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró a través de un filtro de jeringa Whatman de PVDF de 0,45 μ m. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 16,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 91 %. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,38 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 199

45 N-(2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2,5-difluorobencil)amino)etil)acetamida



Intermedio 199A 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2,5-difluorobenzaldehído



Se combinaron 2,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (204 mg, 1,288 mmol), trifetilfosfina (338 mg, 1,288 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (300 mg, 1,171 mmol) en THF seco (5853 μ l) y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (250 μ l, 1,288 mmol) en THF (5853 μ l). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante el fin de semana. El pico mayor no tenía la masa de producto por LCMS. El exceso de disolvente se evaporó por el evaporador rotatorio. Se sometió a cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 % en hexanos durante 20 volúmenes de columna para dar 340 mg de un sólido de color blanco. En CDCl_3 algunos de los picos aromáticos se perdieron y se ocultaron mucho más probablemente por el cloroformo residual. La RMN en DMSO confirmó a estructura. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 10,9, 6,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 12,2, 6,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 2,22 (s, 3H).

15 Ejemplo 199:

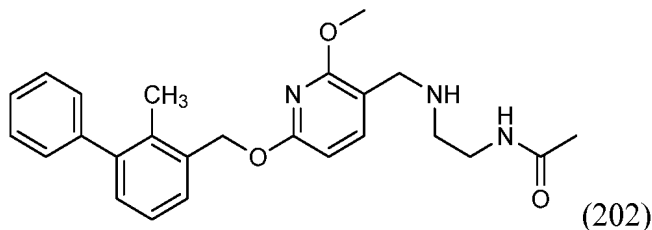
Una mezcla de N-(2-aminoetil)acetamida (12,37 mg, 0,121 mmol) y 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2,5-difluorobenzaldehído (40 mg, 0,101 mmol) se combinaron en dicloroetano (505 μ l). Los sólidos no se disolvieron. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42,8 mg, 0,202 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayor parte de los sólidos se había disuelto. El análisis por LCMS sugirió una mezcla 1:1:5:2 de producto:imina:material de partida:dialquilación. Se añadieron 10 equivalentes de N-(2-aminoetil)acetamida (100 mg, 1 mmol) y ciano borohidruro sódico y se agitó durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró únicamente el producto deseado: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-80 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 29,6 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s a, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,12 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (s a, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 3H). Se asume que faltan 2 hidrógenos que están bajo los picos de DMSO o agua.

El Ejemplo 200 se preparó a partir del intermedio 199A, 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2,5-difluorobenzaldehído, y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

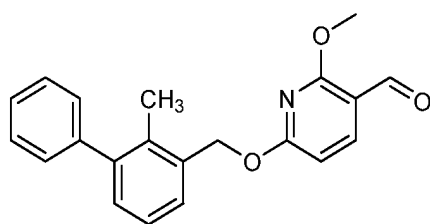
El Ejemplo 201 se preparó a partir del intermedio 199A, 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2,5-difluorobenzaldehído, y ácido (S)-piperidin-2-carboxílico de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1.

Ejemplo 202

45 N-{2-[(2-metoxi-6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino}etil}acetamida



Intermedio 202A: 2-metoxi-6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)nicotinaldehído

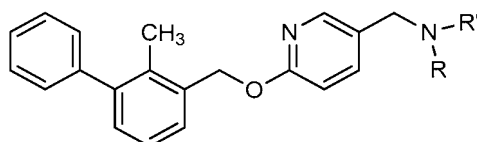


(202A)

Se combinaron carbonato de cesio (223 mg, 0,683 mmol), acetato de paladio (ii) (7,67 mg, 0,034 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil(t-butil Xphos) (29 mg, 0,068 mmol), 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído (58,6 mg, 0,341 mmol) y (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (88 mg, 0,444 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación. Se añadió tolueno (2 ml) y la mezcla se purgó con una corriente de argón durante 5 minutos. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis por LC/MS mostró 11 picos de intensidades similares. Los picos en 4 minutos tenían un M^{+1} de 334 coherente con el producto deseado. La porción soluble de la reacción en bruto se cargó en una columna de 25 g de gel de sílice con diclorometano. Se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 0-60 % en hexanos. Una fracción que contenía al menos 2 compuestos ensayada dio positiva para un aldehído usando la cepa de 2,4 dinitrofenil hidrazina. Esta fracción positiva para aldehído se aisló y se usó sin purificación adicional.

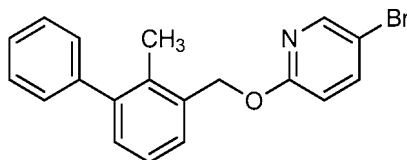
Ejemplo 202:

Se combinaron cianoborohidruro sódico (20 mg, 0,318 mmol), N-(2-aminoetil)acetamida (25 mg, 0,245 mmol) y 2-metoxi-6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)nicotinaldehído en bruto (20 mg, 0,060 mmol) en DMF (2 ml) y ácido acético (0,100 ml) a 1:00 pm. Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LC/MS mostró el producto: 3,5 minutos, M^{+1} = 420,3, EM = 419,2. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 11,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 3H). Los metilenos de la diamino acetamida se asumieron como debajo del pico de DMSO a 2,5 ppm.

Ejemplos 203 a 226

(203-226)

Intermedio 203A: 5-bromo-2-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina

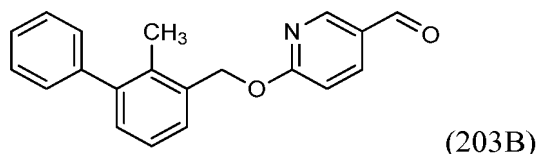


(203A)

Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (5 g, 21,11 mmol), (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (5,44 g, 27,4 mmol), dibenzo-18-corona-6 (0,380 g, 1,055 mmol), hidróxido potásico (2,84 g, 50,7 mmol) y tolueno (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo con un purgador Dean-Stark (precargado con tolueno). Después de 1,5 horas, el calor se retiró. El análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. El análisis por LC/MS fue coherente con el producto en bruto deseado. Los disolventes se retiraron a presión reducida por evaporación rotatoria. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo en dicloroetano (3 x 50 ml). La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes se retiraron a presión reducida por evaporación rotatoria para dar 9,7 gramos de un aceite de color amarillo. El análisis por LC/MS era coherente con el producto deseado en bruto. El aceite de color amarillo se convirtió en un sólido de color blanquecino después de un periodo de reposo. Se sometió a cromatografía en una columna de 330 g de gel de sílice con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para dar el producto (6,3 g, 84 %). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (dd, J = 2,8, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H),

6,95 (dd, $J = 8,8, 0,5$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Intermedio 203B: 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)nicotinaldehído



5

Se añadió N-butil litio (1,140 ml, 2,96 mmol) (2,6 M en tolueno) a una solución en THF (10 ml) de 5-bromo-2-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina (1,0 g, 2,82 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó durante 1 h antes de añadir DMF (0,437 ml, 5,65 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente. El análisis por LC/MS era coherente con la presencia del producto deseado. La reacción se vertió en 20 ml de bicarbonato sódico acuoso al 5 % y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida por evaporación rotatoria para proporcionar 840 mg de un sólido de color amarillo. Este compuesto se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,53 - 7,16 (m, 8H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 3H).

10

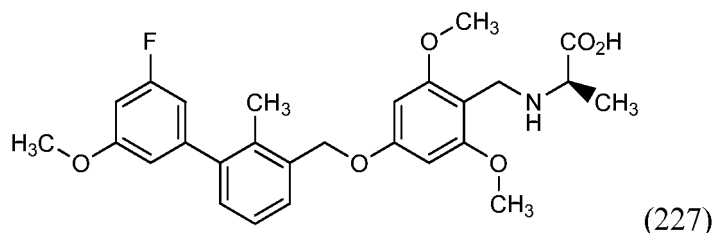
15

Los Ejemplos 203-226 se prepararon a partir del Intermedio 203B 6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)nicotinaldehído de acuerdo con las condiciones de aminación reductora como se ha descrito para el Ejemplo 1 usando la amina apropiada para obtener el producto deseado.

20

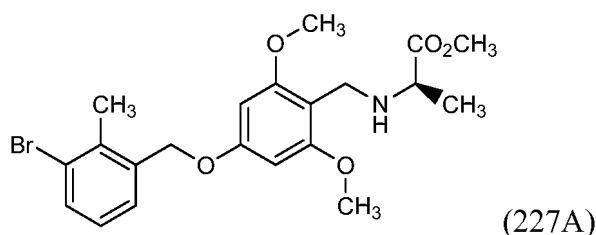
Ejemplo 227

Ácido (2R)-2-[[4-[[3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil]amino}propanoico



25

Intermedio 227A: 2-((4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibencil)amino)propanoato de (R)-metilo

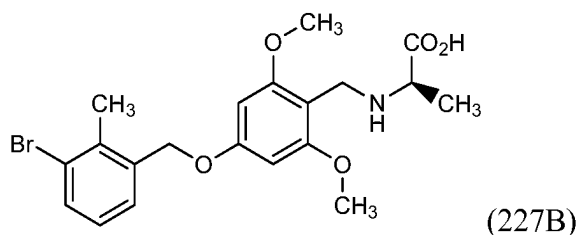


30

Una solución de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído (1,15 g, 3,15 mmol) en dicloroetano (50 ml) se combinó con clorhidrato de D-alanina metil éster (1,319 g, 9,45 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,002 g, 9,45 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. El producto en bruto se concentró, se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

35

Intermedio 227B: 5-bromo-2-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)piridina



40

Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 N) (3,15 ml, 3,15 mmol) a una solución de THF (20 ml) y metanol (20 ml) del intermedio 227A 2-((4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibencil)amino)propanoato de (R)-metilo (1,425 g, 3,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró para proporcionar un sólido de color amarillo claro. Se purificó por HPLC preparativa para proporcionar un sólido rojizo de color pardo claro (1,2 g).

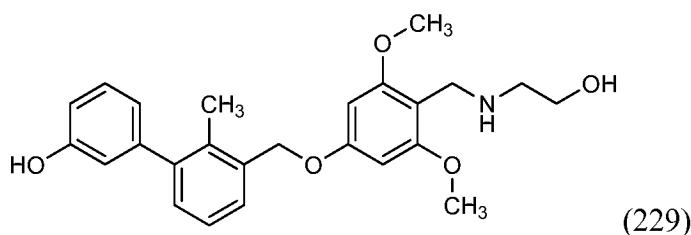
Ejemplo 227:

Intermedio 227B, Se disolvió ácido (S)-2-(((3'-bromo-3,5-dimetoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)propanoico (714 mg, 1,8 mmol) en dioxano (35 ml). Se disolvió carbonato de cesio (1,7 g, 5,3 mmol) en agua (3,5 ml). Se pesó ácido (3-fluoro-5-metoxifenil)borónico (18 mg, 0,1 mmol) en un vial para microondas de 0,5-2 ml. Solución de ácido (S)-2-(((3'-bromo-3,5-dimetoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)propanoico (1 ml, 0,052 mmol), 100 μ l de la solución de carbonato de cesio y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (4,25 mg, 0,0052 mmol). La reacción se calentó en un microondas Biotage Initiator™ (400 W) durante 15 minutos a 150° C con 20 segundos de agitación previa y usando un tiempo de mantenimiento fijo. El contenido se transfirió a cartuchos de 6 ml MP-Tiol SPE (acondicionados con metanol). Los viales de reacción se aclararon con 2 x 500 μ l de metanol, transfiriendo los aclarados al cartucho SPE. Los productos se eluyeron con 4 ml de metanol. Las muestras de eliminaron en la secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 1 hora. Se añadió 1 ml de DMF a cada vial. El contenido se transfirió a viales roscados de 16 x 48 mm. Se aclararon los tubos de cultivo con 500 μ l de DMF cada uno. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 18 minutos, después una parada de 7 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 8,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,44 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,82 (d, J = 3,7 Hz, 9H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

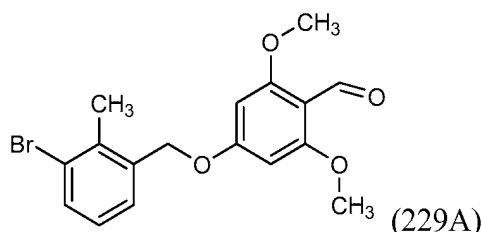
Ejemplo 228, El ácido (2R)-2-(((4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil)metoxi)-2,6-dimetoxifenil)metil)amino)propanoico, se preparó a partir del Intermedio 227B, ácido (S)-2-(((3'-bromo-3,5-dimetoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)amino)propanoico y ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico usando las mismas condiciones de reacción empleadas para la síntesis del Ejemplo 227.

Ejemplo 229

3-[3-(4-(((2-hidroxietyl)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-2-metilfenil]fenol



Intermedio 229A: 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído



Una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (3,99 g, 21,88 mmol), trifenilfosfina (6 g, 22,88 mmol) y (3-bromo-2-metilfenil)metanol (4 g, 19,89 mmol) en THF seco (50 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,25 ml, 21,88 mmol) en THF (50 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El exceso de disolvente se eliminó por el evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre un cartucho de 360 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (4,0 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,39 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (s,

2H), 5,13 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 229:

5 Se preparó una solución de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído (310 mg, 850 μ mol) en DCE (8,5 ml). Por separado, se preparó una solución de 2-aminoetanol (77 μ l, 1,3 mmol) en DCE (7,5 ml). Una alícuota de 0,5 ml de cada solución se cargó en un vial de reacción. Se añadió ácido acético (2,86 μ l, 50,0 μ mol) al vial, se tapó y se dejó agitar a 40 °C durante 1 h. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 1 hora. Se añadió tolueno (0,5 ml) y el disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 1 hora. Se preparó una solución de tetrametilamonio triacetoxiborohidruro (672 mg, 2,6 mmol) en DCE (17 ml) y se añadió a la reacción 1 ml. La reacción se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se transfirieron a un cartucho de 6 ml PL-S03H SPE (acondicionados con metanol). El vial de reacción se aclaró con 500 μ l de metanol y el aclarado se transfirió al cartucho SPE. El cartucho se lavó con 4 ml de metanol. El producto se eluyó con 4 ml de amoniaco 1 N en metanol. El disolvente se eliminó en una secadora de sobremesa Zymark a 35 °C durante 1 hora. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y se transfirió a un vial que contenía ácido (3-hidroxifenil)borónico (13,8 mg, 0,1 mmol). Se añadieron una solución (0,1 ml) del carbonato de cesio (831 mg, 2,6 mmol) en agua (1,7 ml) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (4,08 mg, 0,005 mmol). La reacción se calentó durante una noche a 100 °C con agitación. El contenido de reacción se transfirió a cartuchos de 6 ml PL-Tiol SPE (acondicionados con metanol). El vial de reacción se aclaró con metanol (0,5 ml) y el aclarado se añadió a los cartuchos SPE. El producto se eluyó con 4 ml de metanol. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 35 °C durante 2 horas. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 2,4 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,67 (s a, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

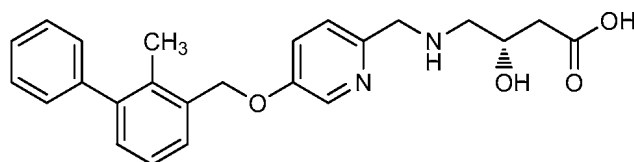
Los Ejemplos 230, 231, 232 y 245 se prepararon a partir de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído y 2-aminoetanol usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 229 excepto que el ácido borónico apropiado se sustituyó por ácido (3-hidroxifenil)borónico para obtener el producto deseado.

Los Ejemplos 285, 286, 287 y 289 se prepararon a partir de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído y N-(2-aminoetil)acetamida usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 229 excepto que el ácido borónico apropiado se sustituyó por ácido (3-hidroxifenil)borónico para obtener el producto deseado.

Los Ejemplos 288, 290, 291, 292, 293 y 294 se prepararon a partir de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-2,6-dimetoxibenzaldehído y 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-amina usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 229 excepto que el ácido borónico apropiado se sustituyó por ácido (3-hidroxifenil)borónico para obtener el producto deseado.

Ejemplo 296

Ácido (3S)-3-hidroxi-4-[(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil]amino]butanoico



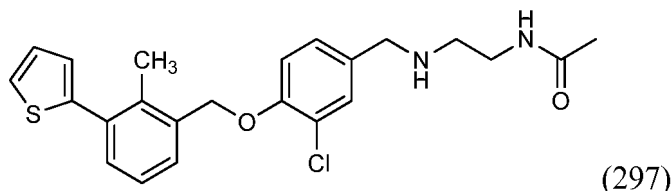
(296)

50 Se disolvieron ácido (S)-4-amino-3-hidroxibutanoico (35,7 mg, 300 μ mol) y 5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)picolinaldehído (30,3 mg, 100 μ mol) en una mezcla de DMF (0,5 ml) y ácido acético (5,72 μ l, 100 μ mol). La reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora y se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (18,85 mg, 300 μ mol) en DMF (0,5 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con 500 μ l de MeOH. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 35 °C durante 1 hora. El residuo se disolvió de nuevo en 1 ml de DMF y se filtró usando un filtro de jeringa. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 94 %.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,45 (s a, 3H), 2,28 (dd, *J* = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H).

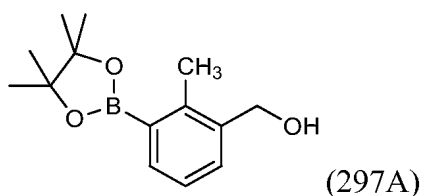
5 Ejemplo 297

N-(2-[[3-cloro-4-[[2-metil-3-(tiofen-3-il)fenil]metoxi]fenil]metil]amino)etil)acetamida



10

Intermedio 297A: (2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol

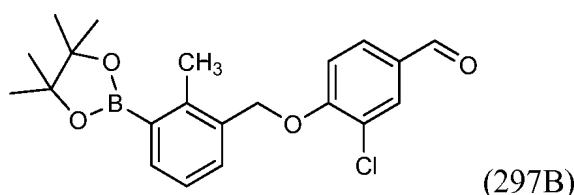


15 Se cargó dioxano (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió (3-bromo-2-metilfenil)metanol (9,0 g, 44,8 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió acetato potásico (13,18 g, 134 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió bis(pinacolato)diboro (18,19 g, 71,6 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,75 g, 5,82 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche.

20

La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo pastoso de color negro. Este residuo en bruto adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 120 g usando acetona en éter de petróleo. El producto eluyó en acetona al 5,0 %. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo un sólido de color blanquecino. El sólido se agitó con éter de petróleo y se filtró al vacío para retirar las impurezas de boro. El compuesto del título (8,7 g, 77 %) fue puro por análisis RMN. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, *J* = 0,9, 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,58 (s a, 1H, OH), 1,37 (s, 12H). Intermedio 297B: 3-cloro-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)benzaldehído

30



Una solución de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (126 mg, 0,806 mmol), trifetilfosfina (233 mg, 0,887 mmol) y (2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (200 mg, 0,806 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,172 ml, 0,887 mmol) en THF (5 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una columna de sílice de 24 g con 2:1 de hexanos:acetato de etilo. Se recogieron fracciones para proporcionar el producto deseado (0,305 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,86 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,39 (s, 12H).

Ejemplo 297:

45 Una solución de ácido (3-((2-cloro-4-formilfenoxi)metil)-2-metilfenil)borónico (352 mg, 1,2 mmol) en dioxano (16 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se disolvió fosfato tripotásico (613 mg, 2,9 mmol) en agua (4 ml) y se desgasificó con nitrógeno. Un vial de reacción se cargó con 2-bromotiofeno (23,6 mg, 0,144 mmol), 1 ml de la solución de ácido (3-((2-cloro-4-formilfenoxi)metil)-2-metilfenil)borónico, 250 µl de la solución de fosfato tripotásico y precatizador Xphos

sólido de 2ª generación (2,84 mg, 3,61 µmol, CAS Número 1310584-14-5). El vial se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se transfirió a un cartucho de 6 ml de PL-Tiol SPE (acondicionado con metanol). El vial de reacción se aclaró con 500 µl de metanol y el aclarado se transfirió a los cartuchos de SPE. El producto intermedio se eluyó con 4 ml de metanol y el disolvente se eliminó en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 3 horas. El intermedio se usó sin purificación adicional.

Una solución de N-(2-aminoetil)acetamida (336 µl, 3,5 mmol) en DCE (8,0 ml) se preparó y se añadieron 500 µl de la solución de N-(2-aminoetil)acetamida al intermedio de aldehído secado. Se añadió ácido acético (4,14 µl, 0,072 mmol) y la reacción sellada se dejó en agitación a 40 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 2 horas. Se añadió tolueno (500 µl) y el disolvente se eliminó en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 1 hora. Se disolvió triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (1,4 g, 5,2 mmol) en DCE (16 ml) y se añadió 1,0 ml de esta solución a la reacción. La reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS fue coherente en su mayor parte con el intermedio imina. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 3 horas. Se preparó una solución de N-(2-aminoetil)acetamida (336 µl, 3,5 mmol) en DMF (8,0 ml) y se añadieron 500 µl a la reacción. Se añadió ácido acético (4,14 µl, 0,072 mmol). La reacción cerrada herméticamente se dejó agitar a temp. ambiente durante 1 h. Se disolvió cianoborohidruro sódico (327 mg, 5,2 mmol) en DMF (8,0 ml) y se añadieron 500 µl a la reacción. La reacción sellada se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El contenido de la reacción se transfirió a un cartucho de 6 ml PL-SO3H SPE acondicionado con metanol. El vial de reacción se aclaró con 500 µl de metanol y el aclarado se transfirió al cartucho SPE. El cartucho se aclaró con 4 ml de metanol. El producto se eluyó con 4 ml de amoniaco 1 N en metanol. El disolvente se retiró en una secadora de sobremesa Zymark a 40 °C durante 2 horas y el residuo se disolvió en DMF (1 ml). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (s a, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

Métodos HPLC

Método A: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

Método M: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min.

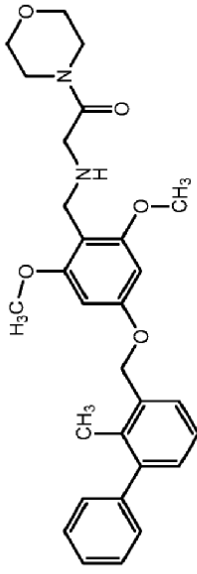
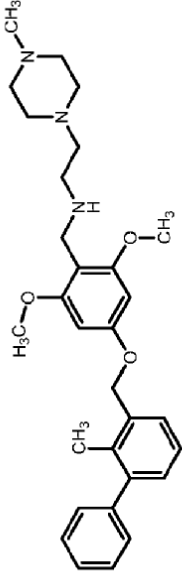
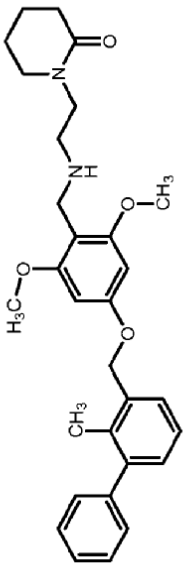
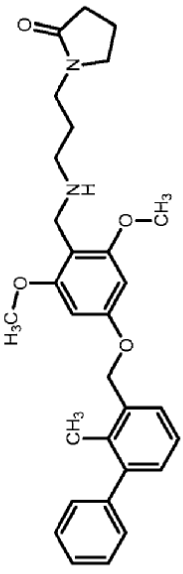
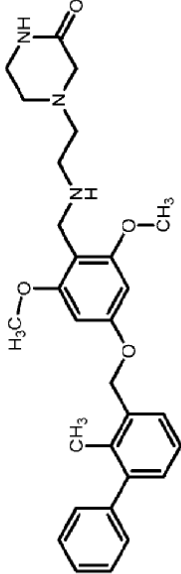
Método AA: Columna Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, 2,7 µm; 4 ml/min de flujo; gradiente de 4 min del 0 % de B al 100 % de B; A = ACN al 5 %-H₂O al 95 % NH₄OAc 10 mM, B = ACN al 95 %-H₂O al 5 % NH₄OAc 10 mM detección UV a 220 nm; y un calentador de columna ajustado a 45 °C.

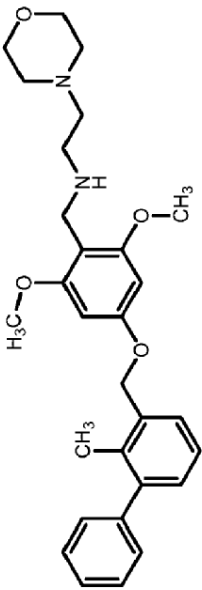
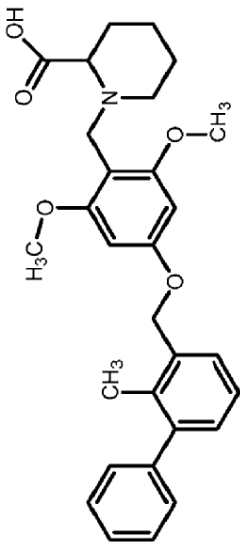
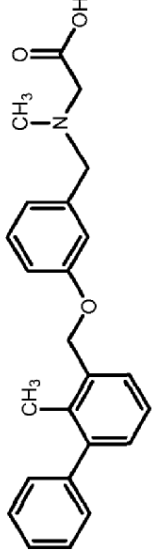
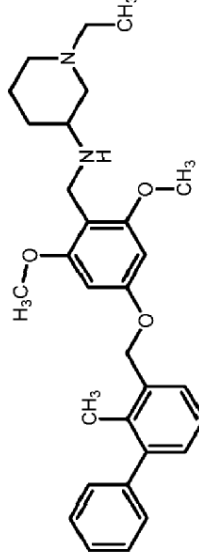
Método AT: Columna Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm; 1,1 ml/min de flujo; gradiente de 3 min del 0 % de B al 100 % de B; A = ACN al 5 %-H₂O al 95 % TFA al 0,1 %, B = ACN al 95 %-H₂O al 5 % TFA al 0,1 % detección UV a 220 nm; y un calentador de columna ajustado a 50 °C.

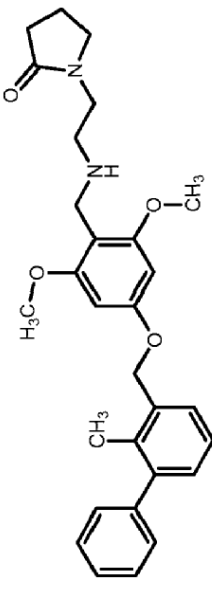
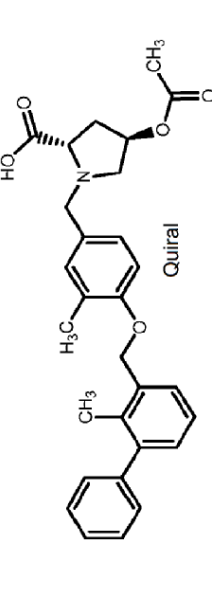
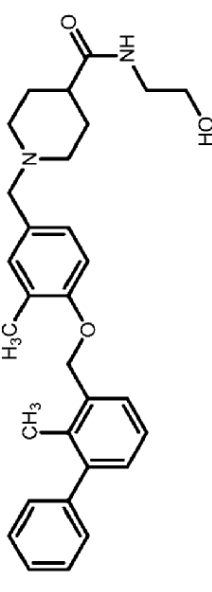
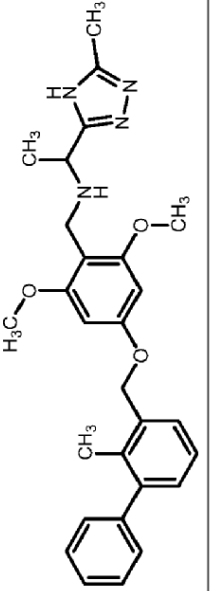
Método A50: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

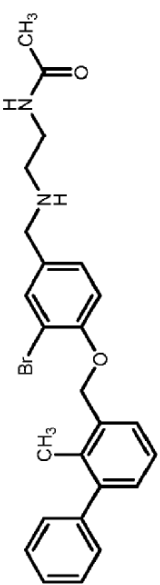
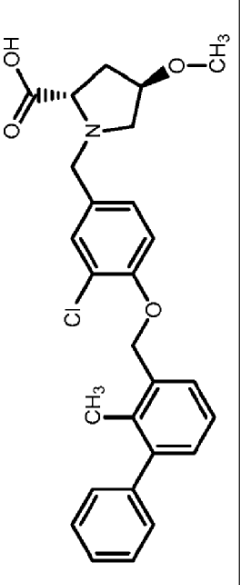
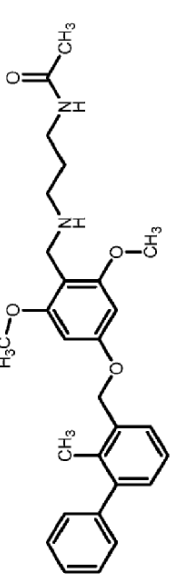
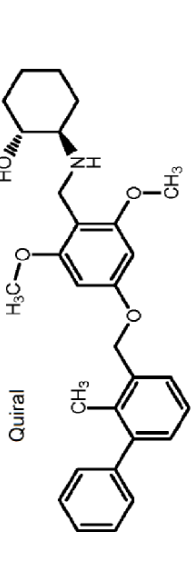
Método M50: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

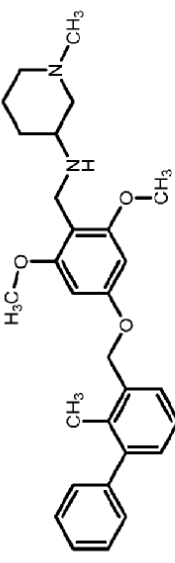
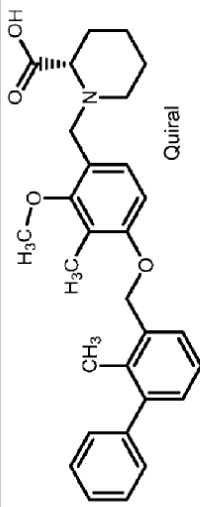
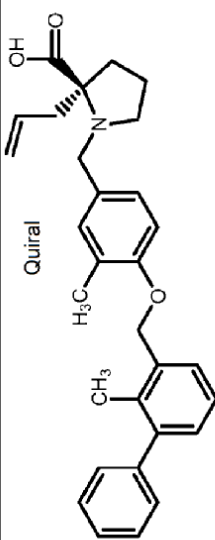
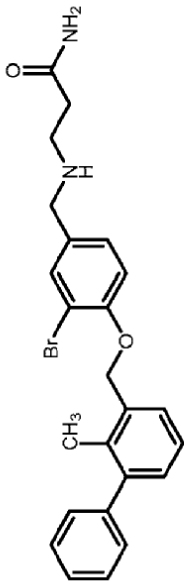
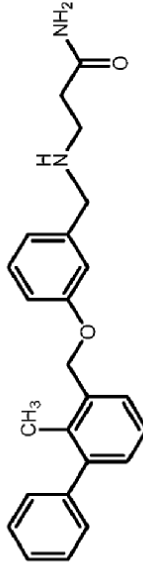
Ej. N.º	Estructura	Nombre	HPLC Retención Tiempo (minutos) (Método)	ESI-MS m/z MH ⁺	ESI-MS m/z MH ⁻
5		N-{2-[(3-bromo-2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino}etil}acetamida	2,8 A	529,2	-
6		((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil)[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)]propan-2-il]amina	4,16 M	518,5	-
7		N-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino}etil}-N-metilmetanosulfonamida	2,91 A	499,3	-
8		ácido 1-((3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil)piperidin-2-carboxílico	4,15 M	494,4	-

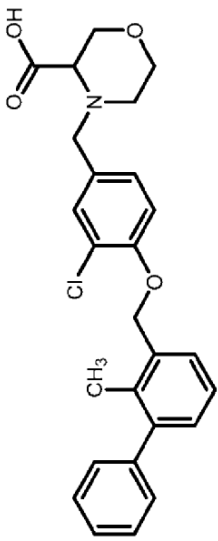
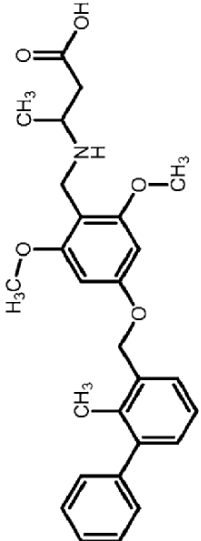
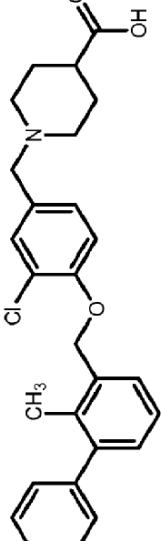
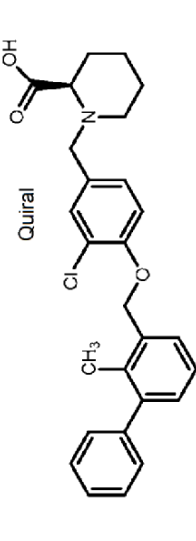
9		2-((2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]-1-(morfolin-4-ii)etan-1-ona	2,9 A	491,4	-
10		((2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)[2-(4-metilpiperazin-1-ii)etil]amina	4,1 M	490,5	-
11		1-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino}etil}piperidin-2-ona	4,1 M	489,4	-
12		1-{3-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino}propil}pirrolidin-2-ona	4,0 M	489,4	-
13		4-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino}etil}piperazin-2-ona	4,0 M	489,4	-

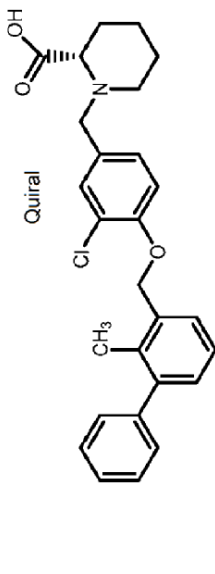
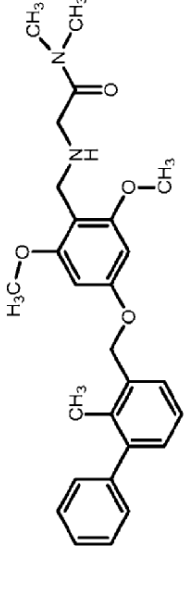
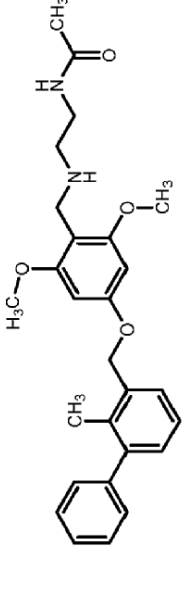
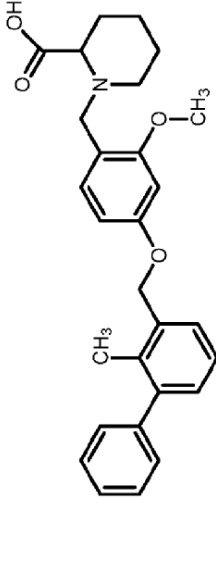
14		(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil(2-(morfolin-4-il)etil)amina	4,0 M	477,3	-
15		ácido 1-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	4,2 M	476,5	-
16		ácido 2-[(metil(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]acético	4,2 M	476,5	-
17		N-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1-etilpiperidin-3-amina	4,3 M	475,5	-

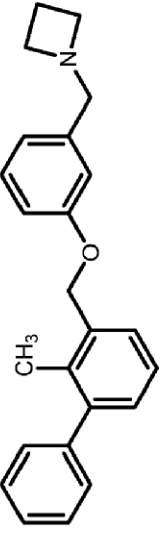
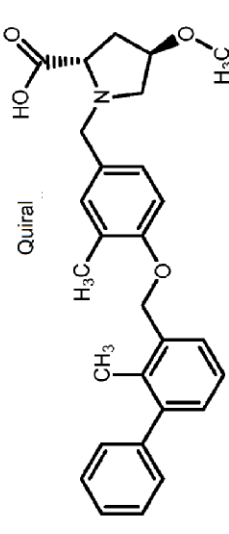
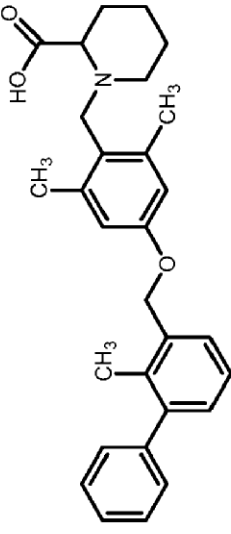
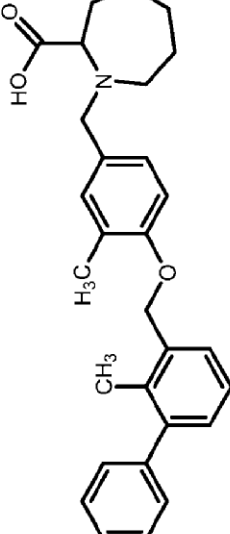
18		1-(2-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)amino)etil)pirrolidin-2-ona	4,1 M	475,4	-
19		ácido (2S,4R)-4-(acetiloxi)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico	4,1 M	474,3	-
20		N-(2-hidroxi)etil)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)pirrolidin-4-carboxamida	4,2 M	473,5	-
21		(2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)[1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil]amina	2,7 A	473,4	-

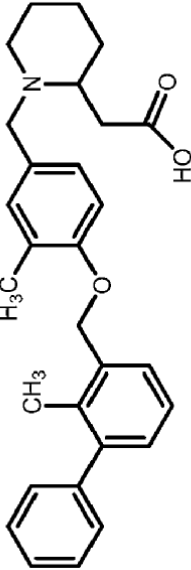
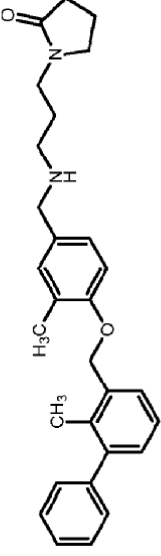
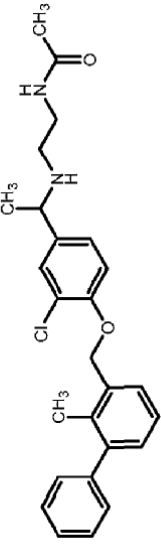
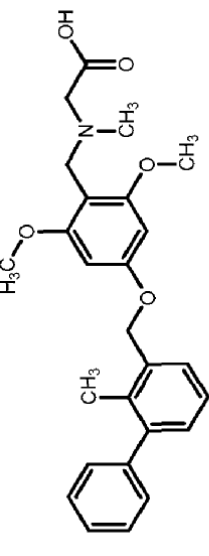
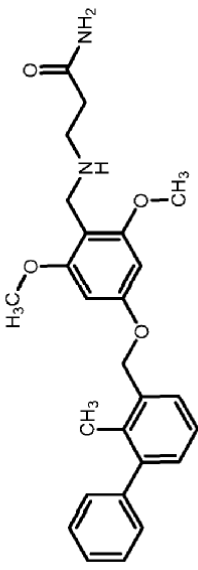
22		N-(2-(((3-bromo-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)etil)acetamida	2, 8 A	467,4	-
23		ácido (2S,4R)-1-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico	2, 7 A	466,4	464,4
24		N-(3-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)propil)acetamida	4, 0 M	463,5	-
25		(1R,2R)-2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)ciclohexan-1-ol	4, 2 M	462,4	-

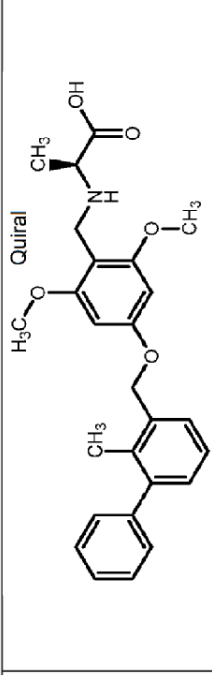
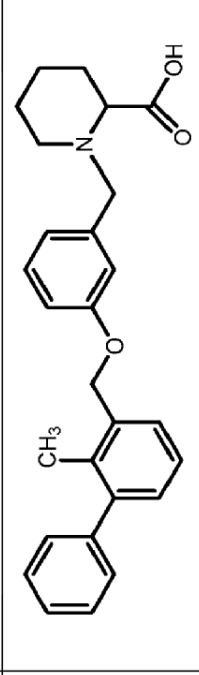
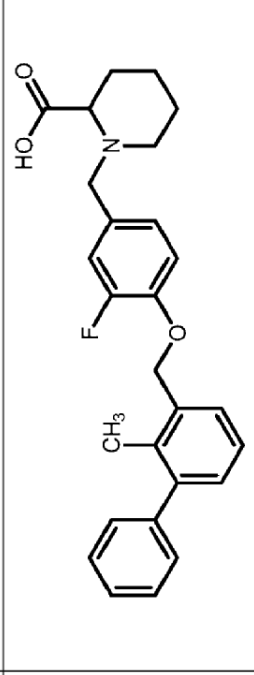
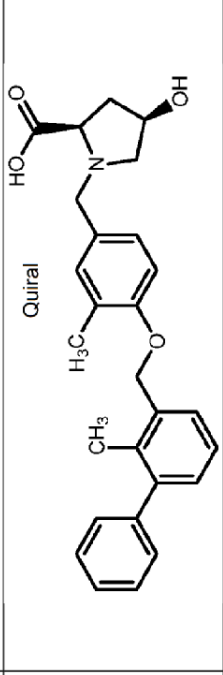
26		N-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)-1-metilpiperidin-3-amina	4, 1 M	461,6	-
27		ácido (2S)-1-((2-metoxi-3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)piperidin-2-carboxilico	2, 7 A	460,3	458,4
28		ácido (2S)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)-2-(prop-2-en-1-il)pírrolidin-2-carboxilico	4, 3 M	456,4	-
29		3-(((3-bromo-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)amino]propanamida	2, 7 A	453,4	-
30		3-(((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil)metil)amino]propanamida	4, 1 M	452,4	-

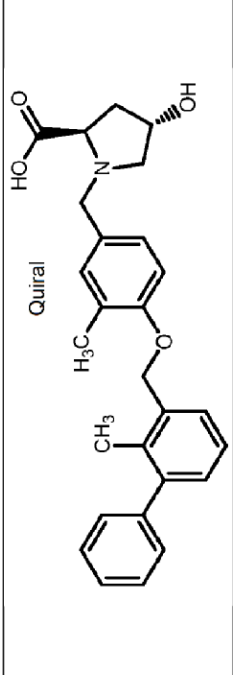
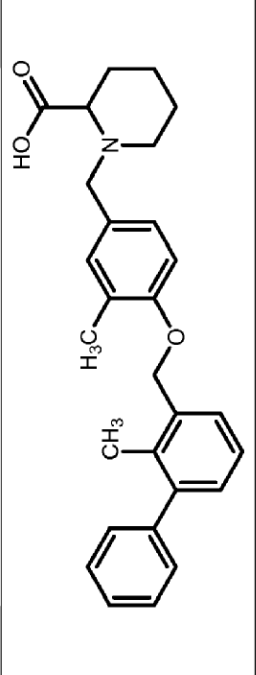
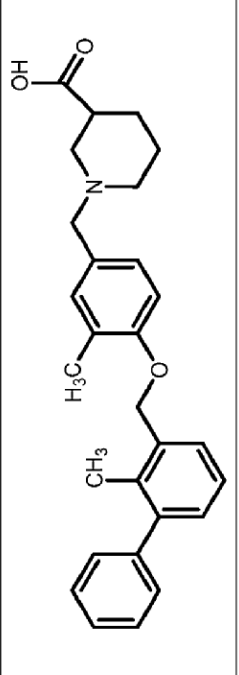
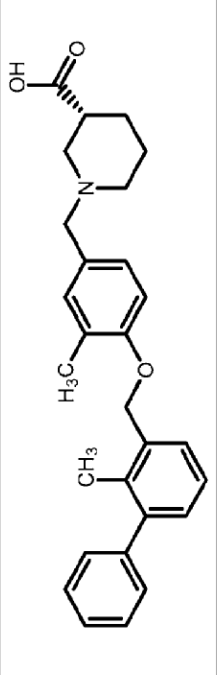
31		Ácido 4-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)morfolin-3-carboxílico	4,2 M	452,7	450,6
32		ácido 3-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)amino)butanoico	4,0 M	450,2	-
33		ácido 1-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-4-carboxílico	4,1 M	450,3	448,3
34		ácido (2R)-1-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	4,1 M	450,4	448,5

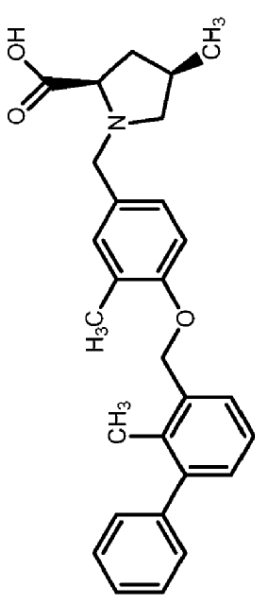
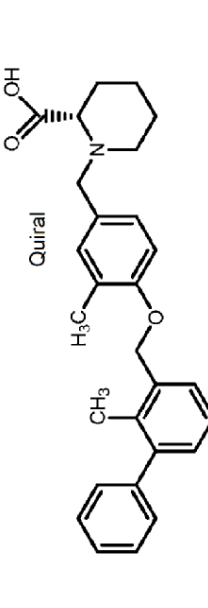
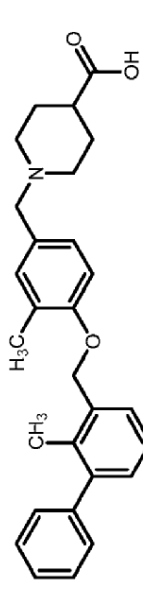
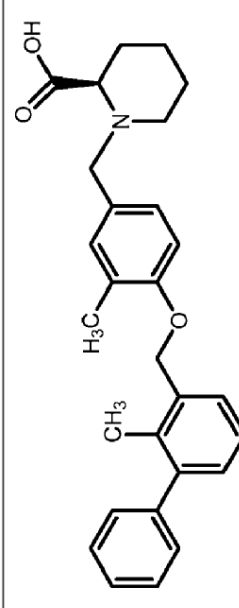
35		<p>ácido (2S)-1-((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)piperidin-2-carboxílico</p>	4,1 M	450,4	448,5
36		<p>2-[[[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino]-N,N-dimetilacetamida</p>	4,1 M	449,4	-
37		<p>N-[(2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino]etil]acetamida</p>	2,7 A	449,0	-
38		<p>ácido 1-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)piperidin-2-carboxílico</p>	4,1 M	446,5	-

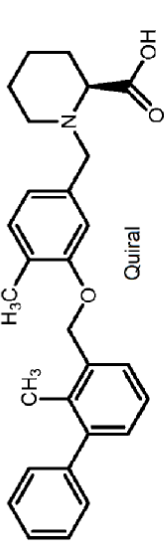
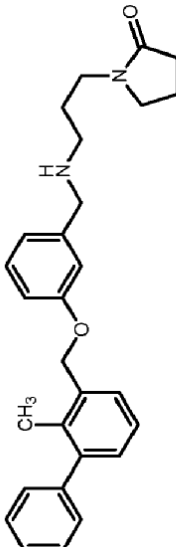
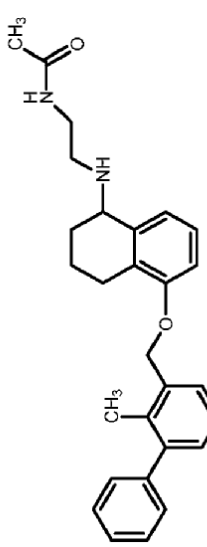
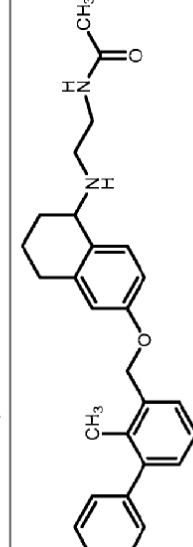
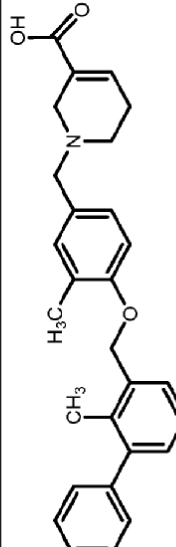
39		1-((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina	4,1 M	446,5	-
40	<p>Quiral</p> 	ácido (2S,4R)-4-metoxi-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico	-2,7 A	446,4	444,5
41		ácido 1-((2,6-dimetil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	4,2 M	444,6	-
42		ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azepano-2-carboxílico	4,2 M	444,4	-

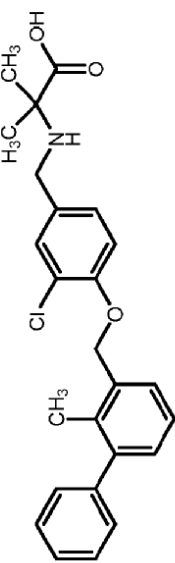
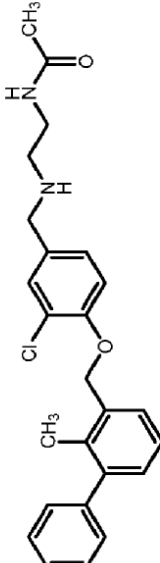
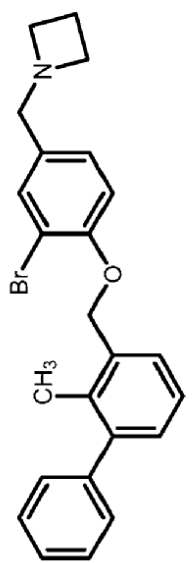
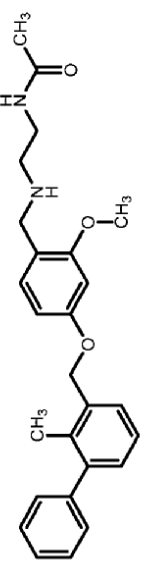
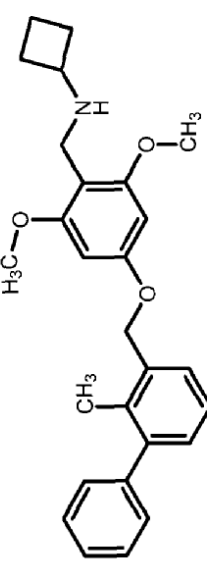
43		ácido 2-[1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-il]acético	4,1 M	444,4	-
44		1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-ona	4,1 M	443,3	-
45		N-(2-((1-(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)etil)acetamida	2,7 A	437,2	-
46		ácido 2-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)(metil)amino]acético	2,6 A	436,4	-
47		3-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propanamida	2,7 A	435,4	-

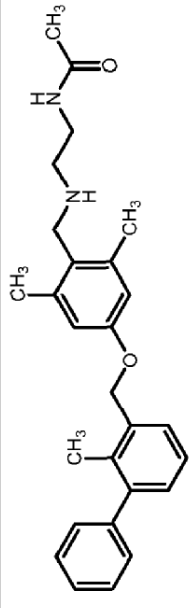
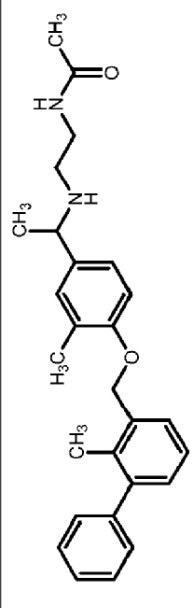
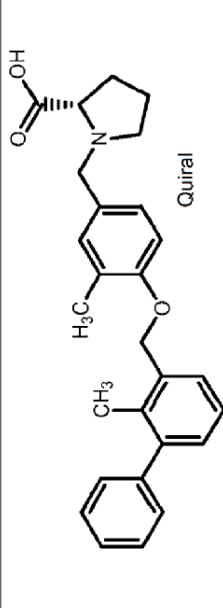
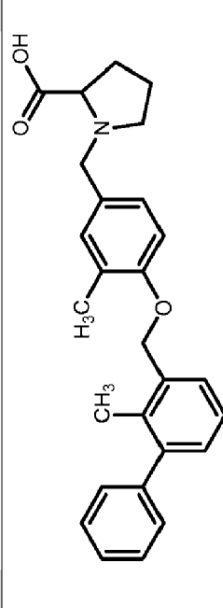
48		<p>ácido (2S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino]propanoico</p>	4,1 M	434,5	-
49		<p>ácido 1-({3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil}piperidin-2-carboxílico</p>	4,1 M	434,5	-
50		<p>ácido 1-({3-fluoro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil}piperidin-2-carboxílico</p>	4,0 M	434,4	-
51		<p>ácido (2R,4R)-4-hidroxi-1-({3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil}pirrolidin-2-carboxílico</p>	4,0 M	432,3	-

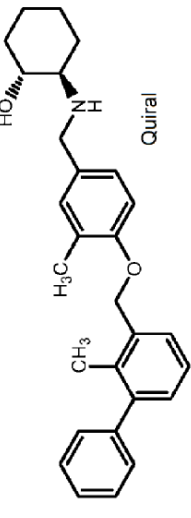
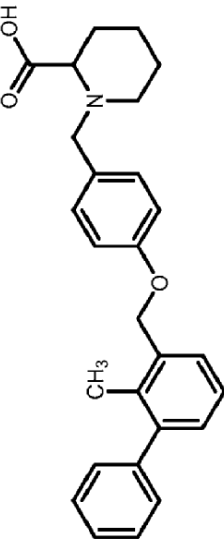
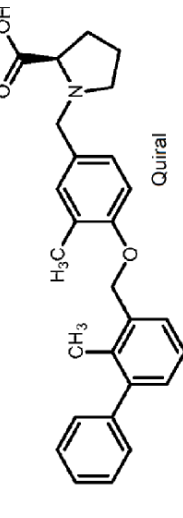
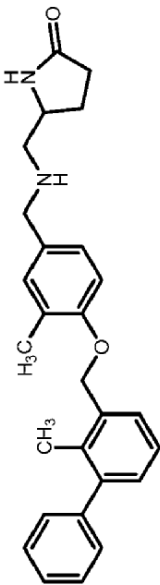
52		<p>ácido (2R,4S)-4-hidroxi-1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico</p>	4,0 M	432,3	-
53		<p>ácido 1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-2-carboxílico</p>	4,2 M	430,4	-
54		<p>ácido 1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-3-carboxílico</p>	4,1 M	430,4	-
55		<p>ácido (3R)-1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-3-carboxílico</p>	4,1 M	430,4	-

56		ácido (2R,4R)-4-metil-1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico	4,2 M	430,4	-
57		ácido (2S)-1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	2,7 A	430,4	428,5
58		ácido 1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-4-carboxílico	2,7 A	430,4	428,5
59		ácido (2R)-1-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	2,7 A	430,4	428,5

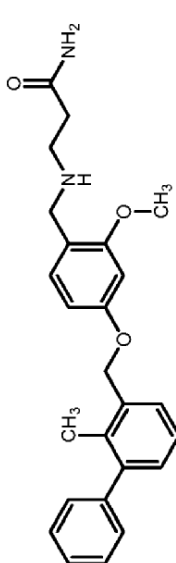
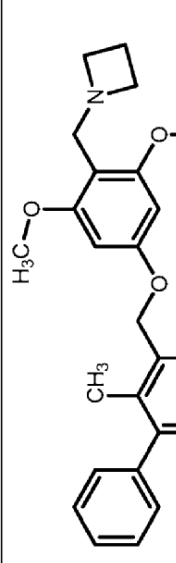
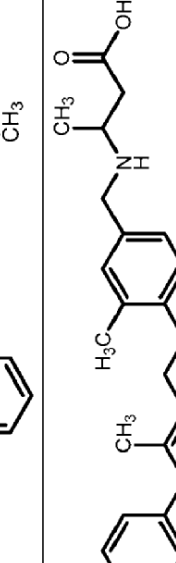
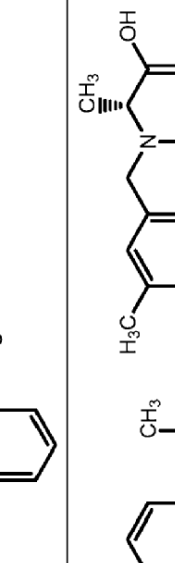
60	 <p>Quiral</p>	ácido (2S)-1-((4-metil-3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	2,7 A	430,4	428,5
61		1-((3-((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)propil)pirrolidin-2-ona	4,1 M	429,5	-
62		N-2-((5-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)etil]acetamida	2,9 A	429,4	-
63		N-2-((6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)etil]acetamida	2,9 A	429,4	-
64		ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico	4,1 M	428,4	-

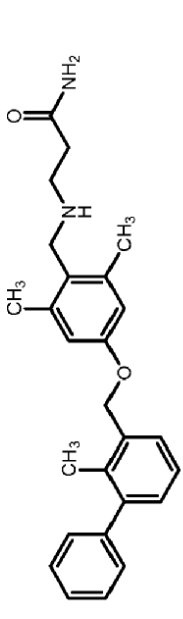
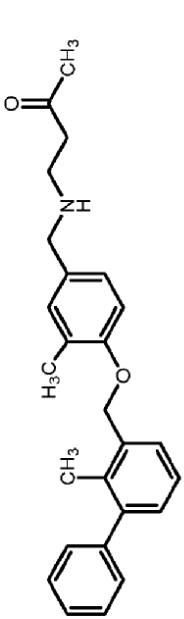
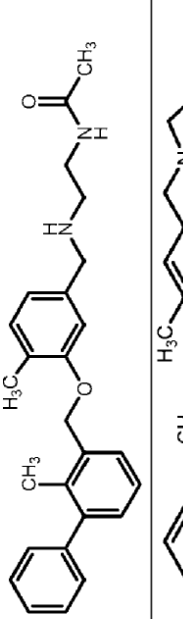
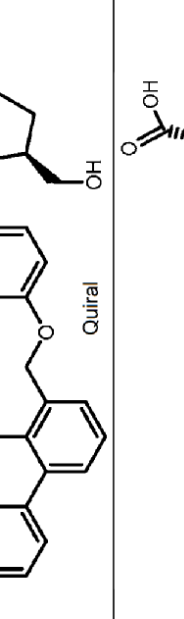
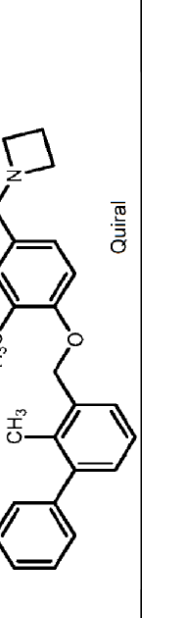
65		ácido 2-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)amino)-2-metilpropanoico	2,7 A	424,3	422,3
66		N-(2-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)amino)etil)acetamida	4,2 M	423,4	421,0
67		1-(3-bromo-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)azetidina	4,4 M	422,4	-
68		N-(2-((2-metoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)amino)etil)acetamida	4,0 M	419,5	-
69		N-(2-(6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)ciclobutanamina	4,1 M	418,2	-

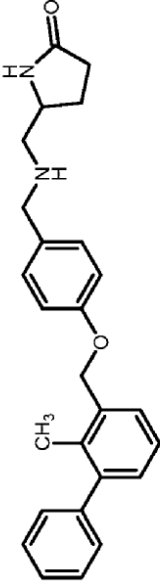
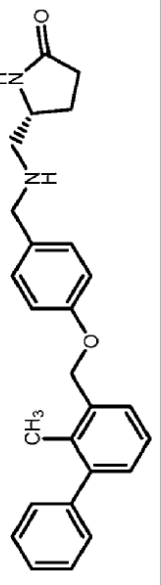
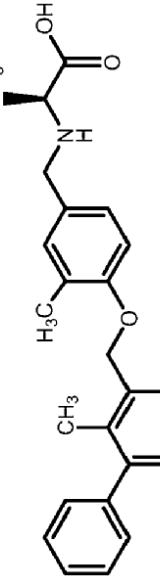
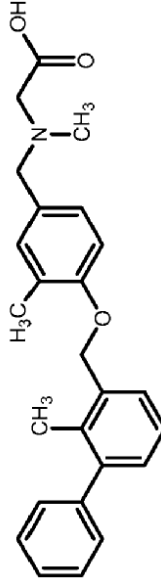
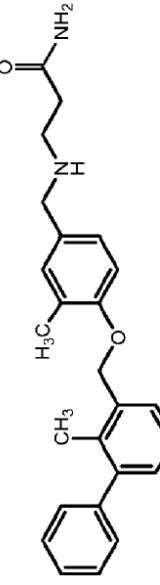
70		N-2-[(2,6-dimetil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]acetamida	2,8 A	417,5	-
71		N-2-[(1-(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)etil]amino]etil]acetamida	2,7 A	417,3	-
72	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	ácido (2S)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-2-carboxílico	4,0 M	416,4	-
73		ácido 1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-2-carboxílico	4,0 M	416,4	-

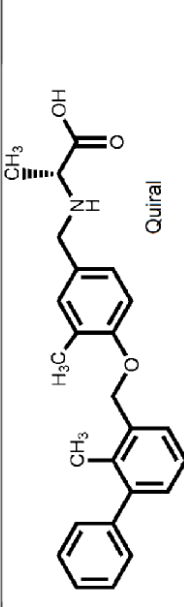
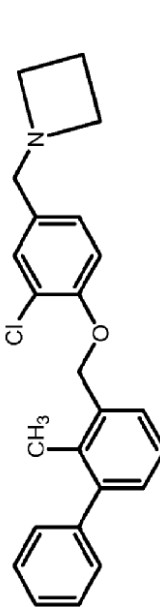
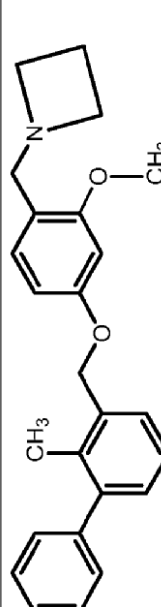
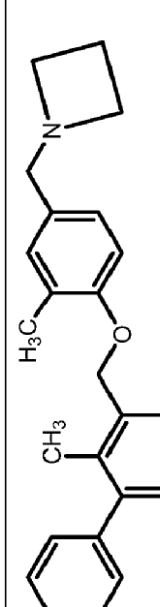
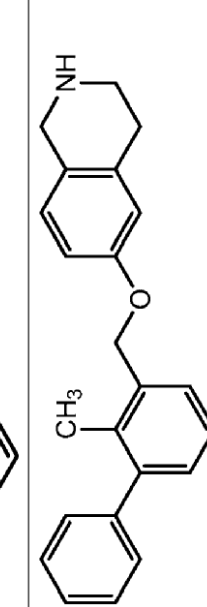
74	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	(1R,2R)-2-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]ciclohexan-1-ol	4,2 M	416,4	-
75		ácido 1-(4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)piperidin-2-carboxílico	4,2 M	416,4	-
76	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	ácido (2R)-1-(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico	4,1 M	416,3	-
77		5-((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]pirrolidin-2-ona	4,3 M	415,3	-

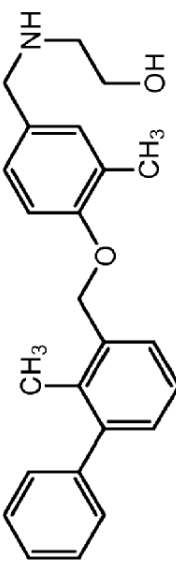
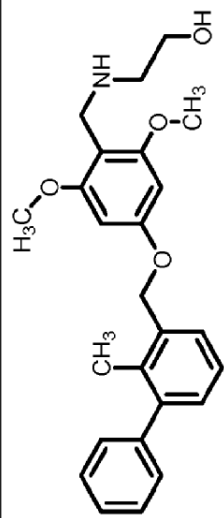
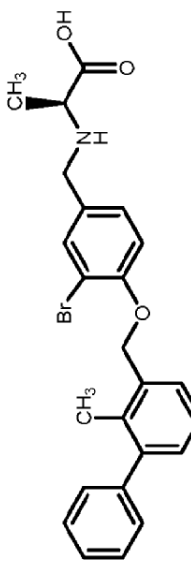
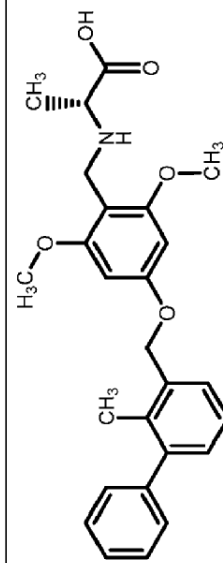
78		ácido (2S)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	4,1 M	410,2	-
79		ácido (2R)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	2,6	410,3	408,4
80		N-2-[(3-fluoro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]acetamida	3,68 M	407,5	-
81		ácido (2S)-2-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	4,0 M	406,4	-
82		ácido (2S)-2-[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	4,0 M	406,4	-

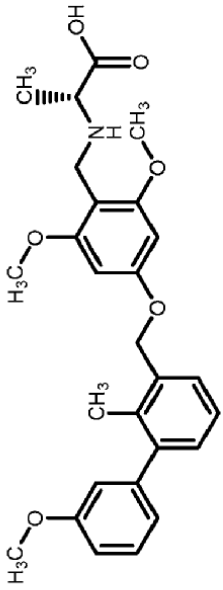
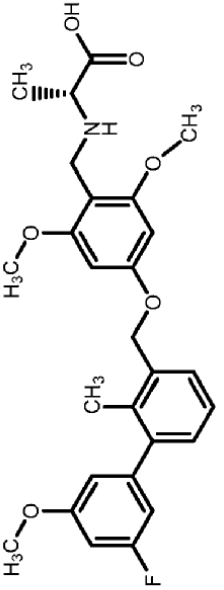
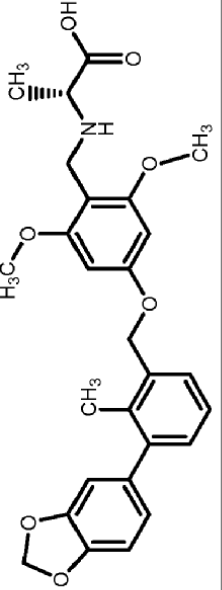
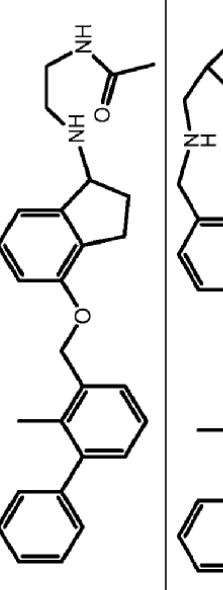
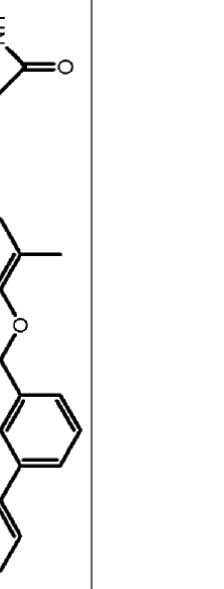
83		3-((2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino)propanamida	2,6 A	405,5	-
84		1-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)azetidina	2,8 A	404,5	-
85		ácido 3-(((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino)butanoico	4,0 M	404,3	-
86		ácido (2R)-2-[metil(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxifenil]metil)amino]propanoico	4,1 M	404,3	-

87		ácido 3-((2,6-dimetil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propanamida	2,7 A	403,5	-
88		N-(2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil)acetamida	2,7 A	403,5	-
89		N-(2-[(4-metil-3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil)acetamida	2,8 A	403,4	-
90		[(2S)-1-(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pírolidin-2-il]metanol	4,2 M	402,4	-
91		ácido (2S)-1-(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)azetidín-2-carboxílico	4,0 M	402,3	-

92		5-((4-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona	4,1 M	401,5	-
93		5-((4-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona	4,1 M	401,5	399,5
94		ácido (2S)-2-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propanoico	4,1 M	390,4	-
95		ácido 2-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]acético	4,0 M	390,3	-
96		3-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propanamida	4,1 M	389,4	-

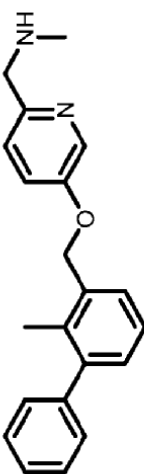
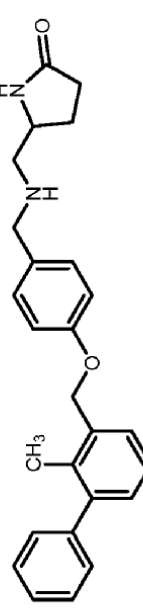
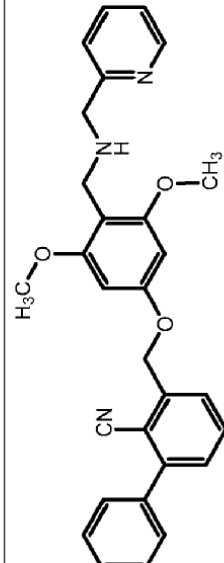
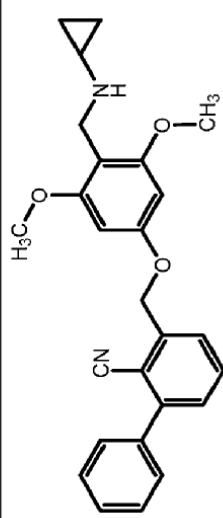
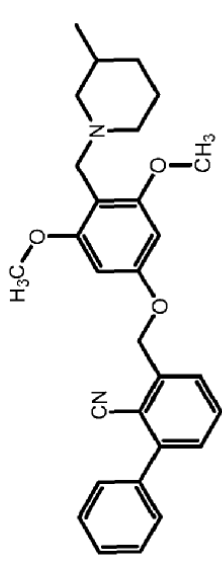
97	 <p>Quiral</p>	ácido (2R)-2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	4,1 M	390,4	-
98		1-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina	4,3 M	378,3	-
99		1-[(2-metoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina	2,7 A	374,5	-
100		1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]azetidina	2,8 A	358,4	-
101		6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina	2,6 A	330,0	328

102		2-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etan-1-ol	2,8 A	362,2	360,2
103		2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etan-1-ol	2,7 A	408,2	406,2
104		ácido (2S)-2-[(3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	4,1 M	-	452,4
105		ácido (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanoico	2,7 A	436,2	434,2

106		ácido (2R)-2-((2,6-dimetoxi-4-((3-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxi)fenil]metil]amino)propanoico	2,7 A	931,4	-
107		Ácido (2R)-2-((4-((3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)propanoico	2,5 A	484,5	-
108		ácido (2R)-2-((4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)propanoico	2,4 A	502,4	-
109		N-[2-((4-[(2-metil-3-fenilfenil]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)etil]acetamida	2,6 A	415,3	-
110		4-(((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil]metoxi]fenil]metil]amino)metil]azetidina	3,0 A	-	399,4

111		<p>ácido (3S)-4-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-3-hidroxibutanoico</p>	2,0 A	466,4	464,4
112		<p>ácido (2S)-1-[4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-2-carboxílico</p>	1,8 A	542,4	540,4
113		<p>N-(2-[(4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-3-(trifluorometil)fenil)metil]amino}etil)acetamida</p>	1,9 A	515,3	-
114		<p>ácido (3S)-4-[[4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-3-hidroxibutanoico</p>	2,0 A	532,3	530,3
115		<p>ácido (2R,3S)-2-[[3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-hidroxibutanoico</p>	1,8 A	440,3	438,3

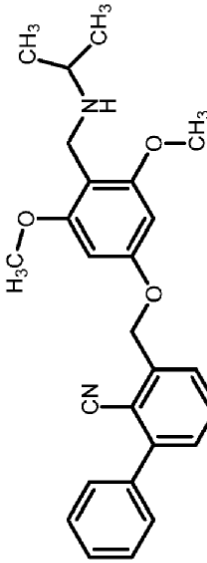
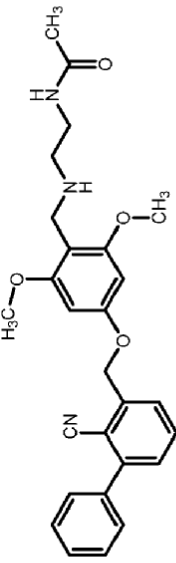
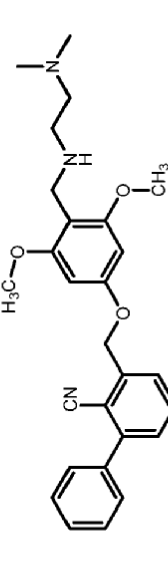
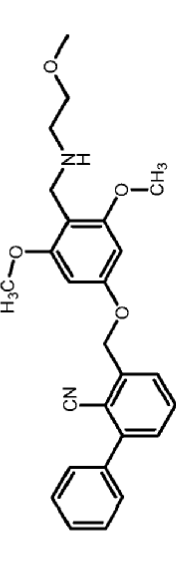
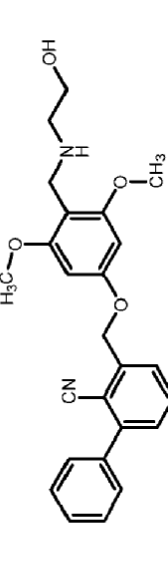
116		<p>ácido (2R,3R)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino]-3-hidroxiбутаноico</p>	1,7 A	440,2	438,2
117		<p>ácido (2S,3S)-2-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino]-3-hidroxiбутаноico</p>	1,8 A	440,2	438,3
118		<p>2-[(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]tiofen-2-il)metil]amino]etan-1-ol</p>	2,4 AA	354,2	-
119		<p>2-[(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]piridin-2-il)metil]amino]etan-1-ol</p>	1,5 AA	349,0	
120		<p>{H-((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]piridin-2-il)metil)amino]ciclopentil}metanol</p>	1,7 AA	403,2	

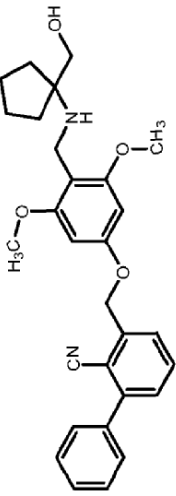
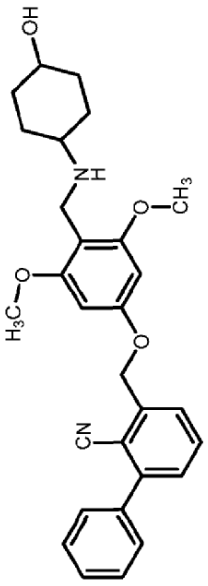
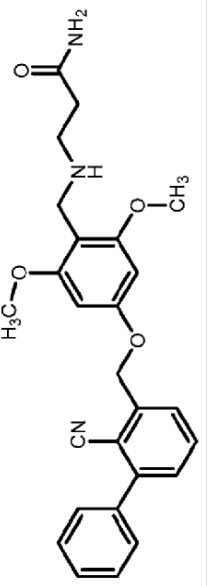
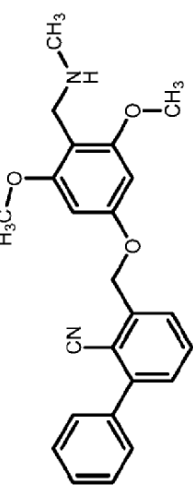
121		metil(5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-2-il)metil)amina	1,5 AA	319,0	
122		5-(((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-2-il)metil)amino)metil)pirroloidin-2-ona	1,6 AA	402,2	
123		2-(3,5-dimetoksi-4-((piridin-2-il)metil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	466,0	
124		2-(4-((ciclopropilamino)metil)-3,5-dimetokifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	415,0	
125		2-(3,5-dimetoksi-4-((3-metilpiperidin-1-il)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,7 AT	457,2	

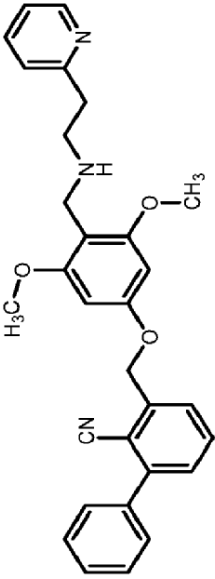
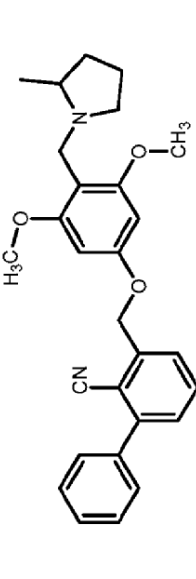
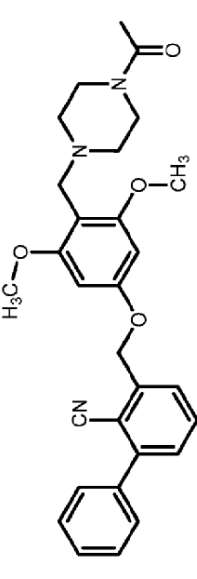
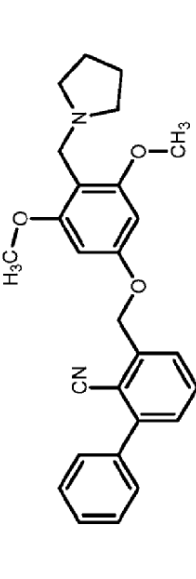
126		2-[3,5-dimetoksi-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,2 AT	472,2
127		2-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)metil]-3,5-dimetoksi-fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	459,2
128		2-[3,5-dimetoksi-4-(morfolin-4-ilmetil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	445,2
129		2-(3,5-dimetoksi-4-((piridin-3-ilmetil)amino)metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,3 AT	466,0

130		2-(3,5-dimetoxi-4-((piridin-4-imetil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,2 AT	466,0	
131		2-[4-((3-hidroksifenil)metilamino)metil]-3,5-dimetoksimetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	481,0	
132		2-[4-((2-hidroksifenil)metilamino)metil]-3,5-dimetoksimetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,6 AT	481,0	
133		2-[4-((4-hidroksifenil)metilamino)metil]-3,5-dimetoksimetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	481,0	

134		2-{{4-(ciclobutilamino)metilj}-3,5-dimetoxifenoximetilj}-6-fenilbenzonitrilo	1,6 AT	429,0	
135		2-{{4-(ciclopentilamino)metilj}-3,5-dimetoxifenoximetilj}-6-fenilbenzonitrilo	1,6 AT	443,2	
136		2-{{4-(ciclohexilamino)metilj}-3,5-dimetoxifenoximetilj}-6-fenilbenzonitrilo	1,7	457,2	
137		2-{{3,5-dimetoksi-4-{{(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)metilj}fenoximetilj}-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	500,2	

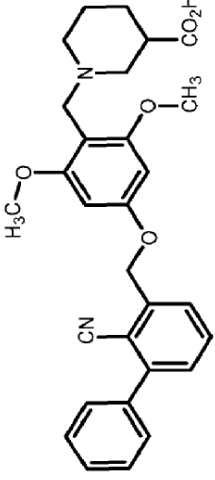
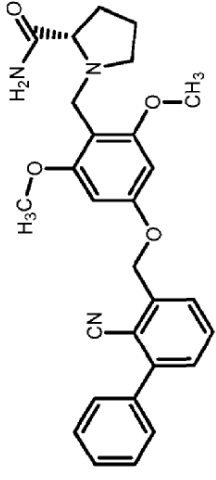
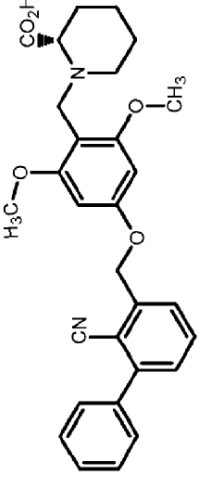
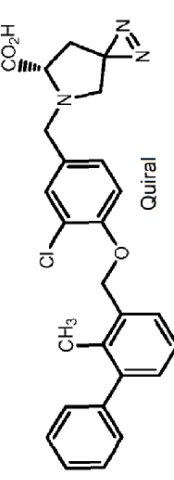
138		2-(3,5-dimethoxy-4-((propan-2-yl)amino)methyl)fenoximetil)-6-fenilbenzotrilo	1,5	417,0	
139		N-(2-((4-((2-ciano-3-fenilfenil)metoxil)-2,6-dimetoxifenil)metil)amino)etil)acetamida			
140		2-(4-((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzotrilo	1,2 AT	446,2	
141		2-(3,5-dimethoxy-4-((2-metoxietil)amino)metil)fenoximetil)-6-fenilbenzotrilo	1,5 AT	433,0	
142		2-(4-((2-(hidroxi)etil)amino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzotrilo	1,4 AT	419,0	

143		2-[4-((1-(hidroximetil)ciclopentilamino)metil)-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	473,2	
144		2-(4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]metil)-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	473,2	
145		3-[(4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil]amino]propanamida	1,4 AT	446,0	
146		2-(3,5-dimetoxi-4-[(metilamino)metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	389,0	

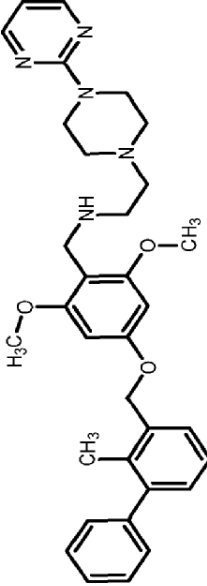
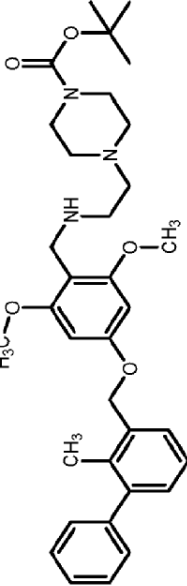
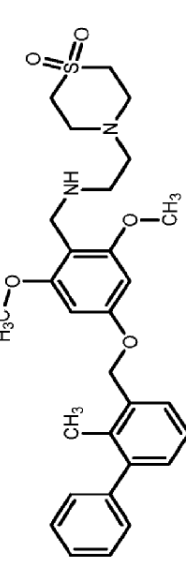
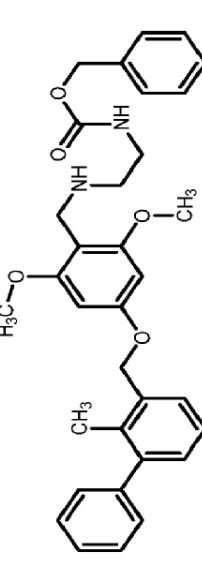
147		2-[3,5-dimethoxy-4-((2-(2-(2-cyano-1-phenylethyl)phenoxy)methyl)phenoxy)methyl]pyridin-2-yl]metilamino}metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	480,0	
148		2-{3,5-dimethoxy-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,6 AT	443,2	
149		2-{4-[4-acetilpiperazin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	486,2	
150		2-[3,5-dimethoxy-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	429,0	

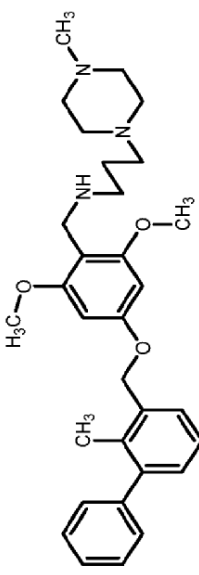
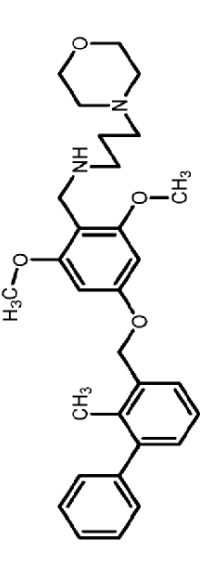
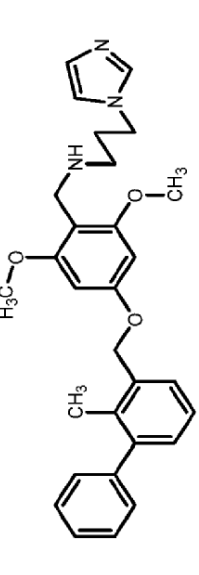
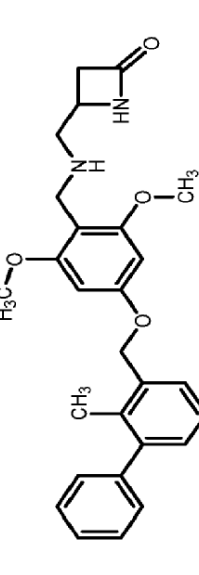
151		2-(4-[[3-(hidroxi metil) piperidin-1-il] metil]-3,5-dimeto xifenoxi metil)-6-fenilbenzoni trilo	1,5 AT	473,2	
152		N-[(3S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxil]-2,6-dimeto xifenil)metil)pirrolidin-3-il]acetamida	1,4 AT	486,2	
153		2-[4-(azetid in-1-il metil)-3,5-dimeto xifenoxi metil]-6-fenilbenzoni trilo	1,5 AT	415,0	
154		2-[4-(4-acetil-1,4-diaze pan-1-il)metil]-3,5-dimeto xifenoxi metil]-6-fenilbenzoni trilo	1,4 AT	500,2	

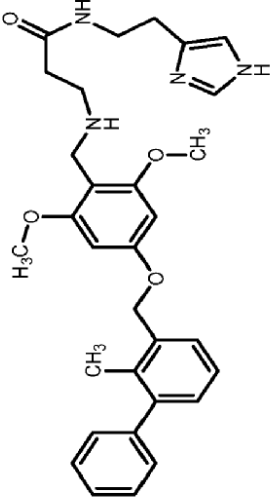
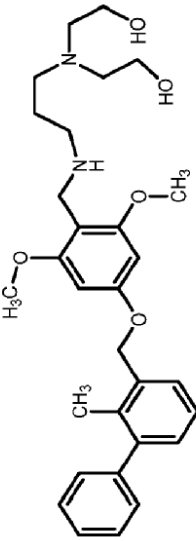
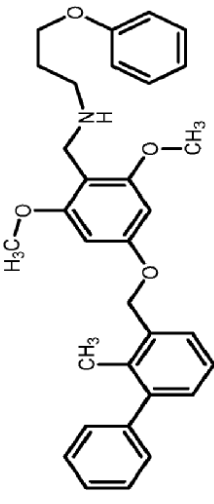
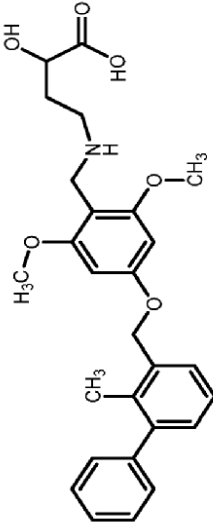
155		2-(4-[[etil(piridin-4-ilmetil)amino]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,3 AT	494,2	
156		2-(4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,5 AT	459,0	
157		2-(4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,6 AT	457,2	
158		2-(4-[(3-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo	1,4 AT	459,2	

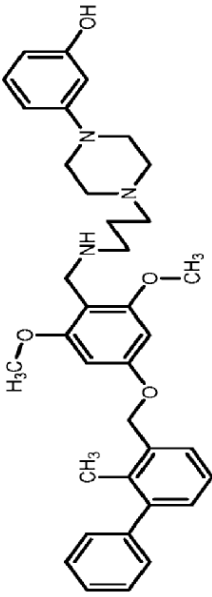
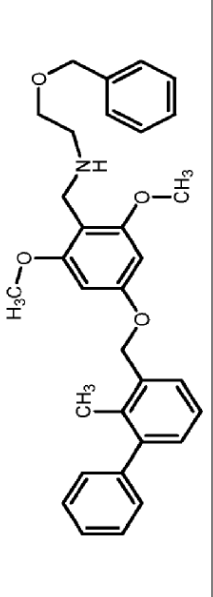
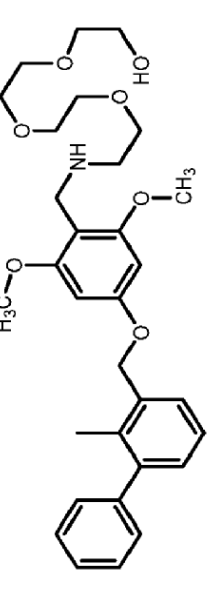
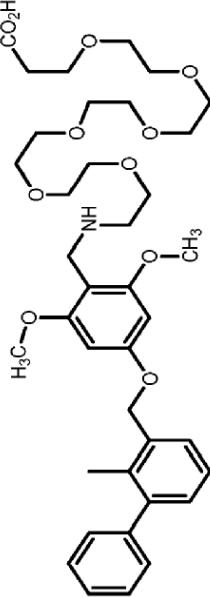
159	 <p>Chemical structure of 1-(4-((2-ciano-3-fenilfenil)metoxi)-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-3-carboxílico. It features a piperidine ring with a methyl ester group at the 3-position and a 4-(2,6-dimethoxy-4-(2-cyano-3-phenylphenyl)methoxy)phenyl group at the 1-position.</p>	<p>ácido 1-(4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-3-carboxílico</p>	1,5	487,0	
160	 <p>Chemical structure of (2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida. It features a pyrrolidine ring with a primary amide group at the 2-position and a 4-(2,6-dimethoxy-4-(2-cyano-3-phenylphenyl)methoxy)phenyl group at the 1-position.</p>	<p>(2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)pirrolidin-2-carboxamida</p>	1,5 AT	472,0	
161	 <p>Chemical structure of ácido (2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-2-carboxílico. It features a piperidine ring with a methyl ester group at the 2-position and a 4-(2,6-dimethoxy-4-(2-cyano-3-phenylphenyl)methoxy)phenyl group at the 1-position.</p>	<p>ácido (2S)-1-((4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil)metil)piperidin-2-carboxílico</p>	1,5 AT	487,0	
162	 <p>Chemical structure of ácido (6S)-5-((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1,2,5-triazaespiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico. It features a 1,2,5-triazaspiro[2,4]heptane system with a methyl ester group at the 6-position and a 5-(3-chloro-4-(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy)phenyl group at the 1-position. The chiral center is labeled 'Quiral'.</p>	<p>ácido (6S)-5-((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1,2,5-triazaespiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico</p>	2,9 A	462,2	460,2

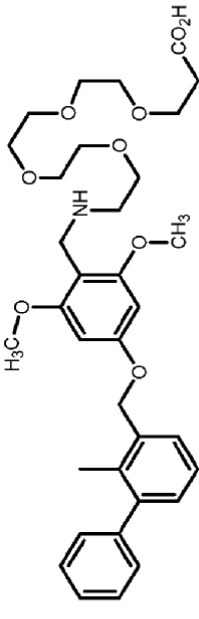
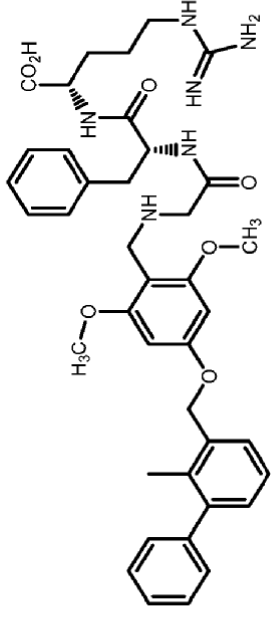
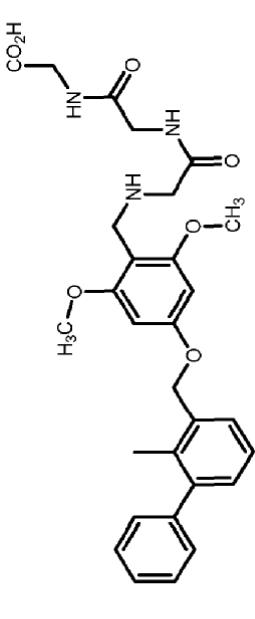
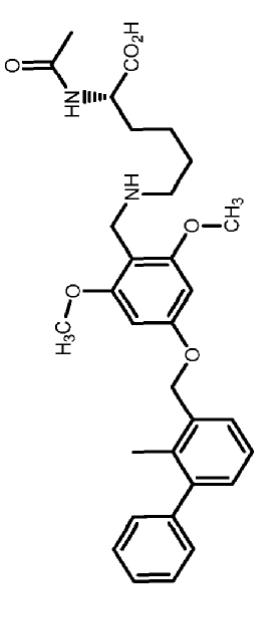
163		{2-[2-(2-aminoetoxy)etoksi]etil}({2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil}metil)amina	2,8 A	495,3	-
164		2-(2-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil}metil)amino]etoksi}etan-1-ol	2,9 A	497,3	-
165		((2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil}metil){2-[4-(2-metoksi)fenil]piperazin-1-il}etil)amina	3,2 A	582,4	
166		((2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil}metil){2-[4-(2-piridin-2-il)piperazin-1-il}etil)amina	3,2 A	553,4	

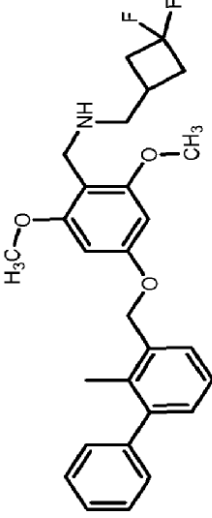
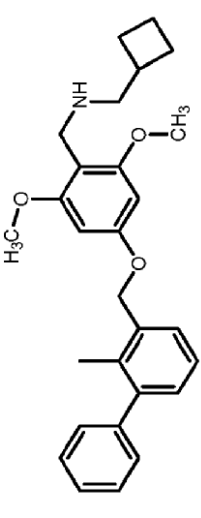
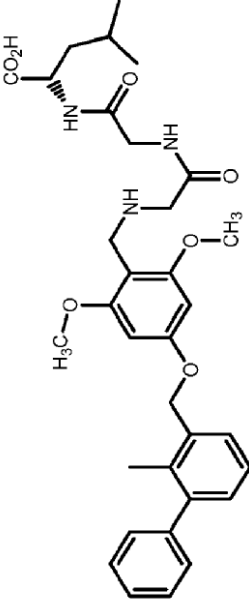
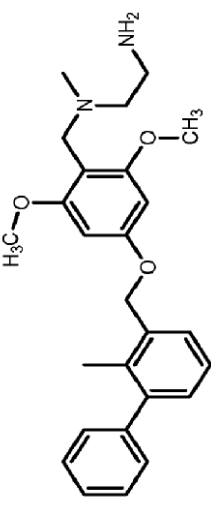
167		<p>{(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil)metil}((2-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etil)ammina</p>	3,0 A	554,4	
168		<p>terc-butil-4-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil)metil]amino}etil}piperazin-1-carboxilato</p>	3,3 A	576,4	
169		<p>4-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil)metil]amino}etil}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona</p>	2,8 A	525,3	
170		<p>bencil-N-{2-[(2,6-dimetoksi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]fenil)metil]amino}etil}carbamato</p>	3,2 A	541,4	

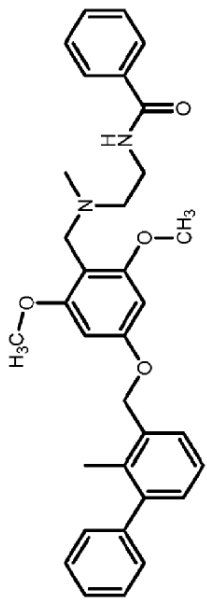
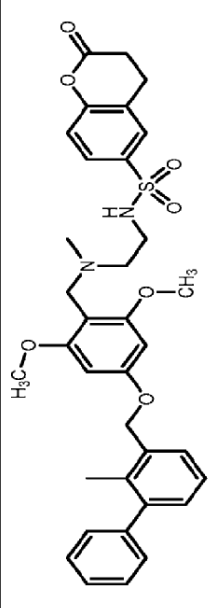
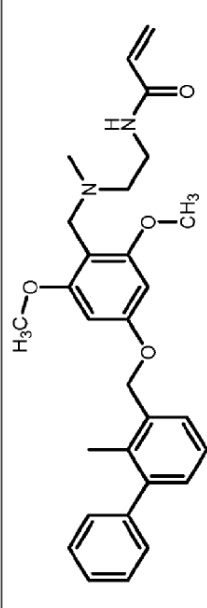
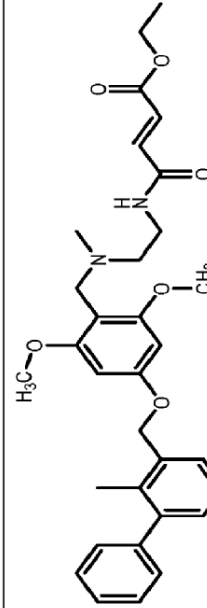
171		<p>((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)methyl]metil)[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]ammina</p>	2,6 A	504,5	
172		<p>((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)methyl]metil)[3-(morfolin-4-il)propil]ammina</p>	3,0 A	491,5	
173		<p>((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)methyl]metil)[3-(1H-imidazol-1-il)propil]ammina</p>	2,7 A	472,4	
174		<p>4-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)methyl]metil)amino)metil}azetidina-2-ona</p>	2,5 A	347,3	

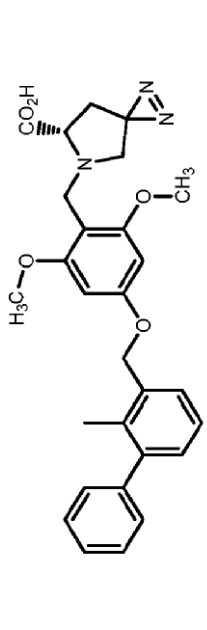
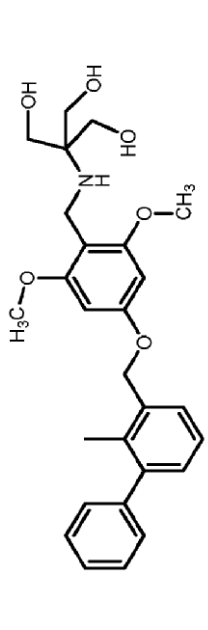
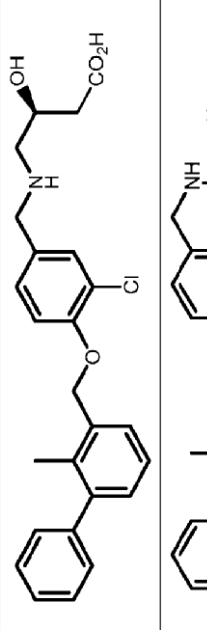
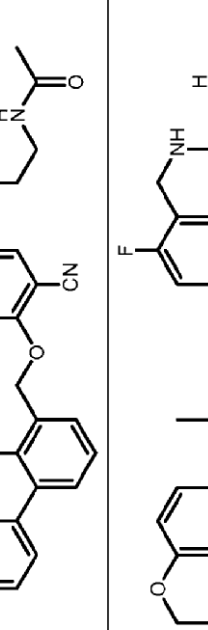
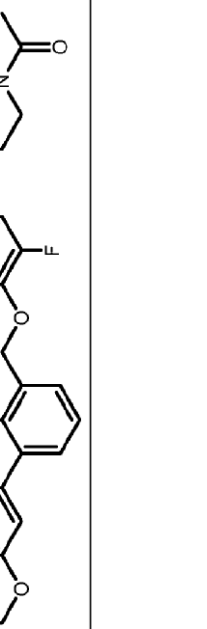
175		3-[(2,6-dimethoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenilmetil)amino]N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]propanamida	2,9 A	529,2	527,3
176		2-[(3-[(2,6-dimethoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenilmetil)amino]propil]{2-hidroxietil)amino)etan-1-ol	3,0 A	509,4	
177		((2,6-dimethoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenilmetil)(3-fenoxipropil)amina	4,2 M	498,5	
178		ácido 4-[(2,6-dimethoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenilmetil)amino]-2-hidroxi-butanoico	2,9 A	466,3	

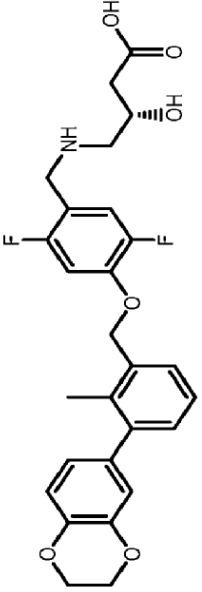
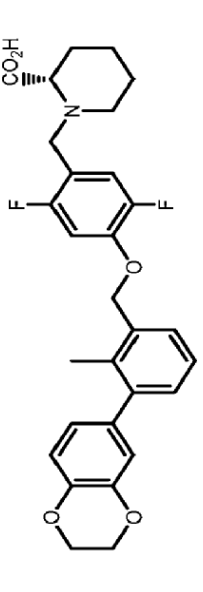
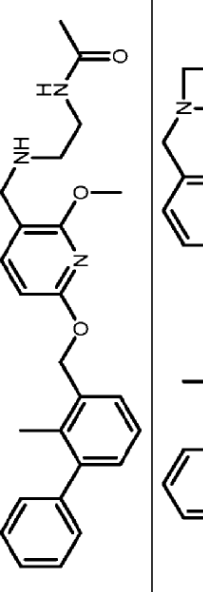
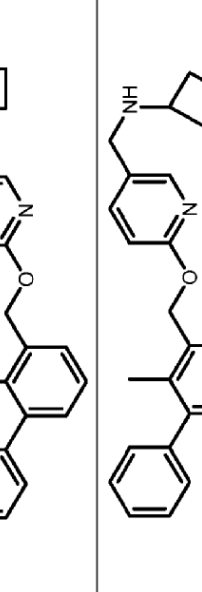
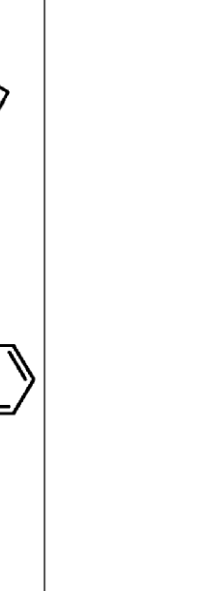
179		3-(4-{3-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino}propil)piperazin-1-il)fenol	4,4 M	582,5
180		[2-(bencioxi)etil]({2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amina	3,6 A	498,3
181		1-{2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil}-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol	3,1 A	541,4
182		ácido 1-{2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil}-5,8,1,1,14,17,20-hexaoxa-2-azatricosan-23-oiico	3,8 M	700,4

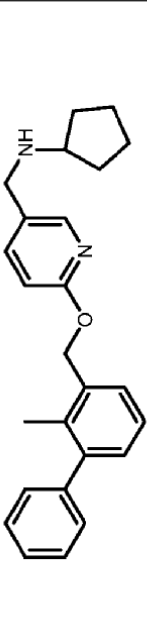
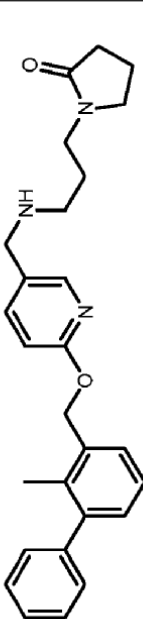
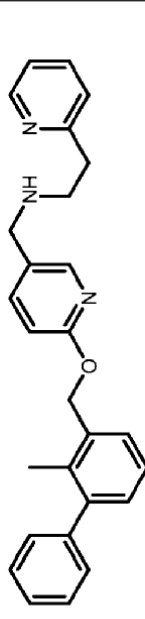
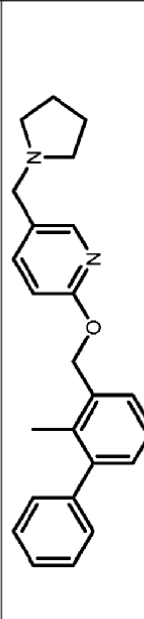
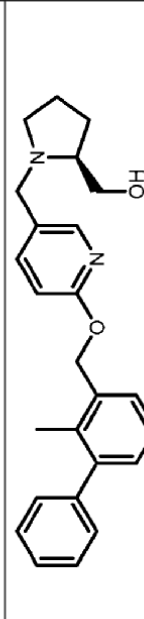
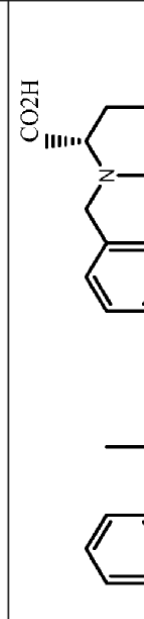
183		<p>ácido 1-(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)-5,8,11,14-tetraoxa-2-azapeptadecan-17-oiico</p>	2,4 A	612,4	610,5
184		<p>ácido (2S)-5-carbamimidamido-2-[(2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]acetamido}-3-fenilpropanamido]pentanoico</p>	2,9 A	725,5	
185		<p>ácido 2-(2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]acetamido)acetamido)acético</p>	2,4 A	536,2	
186		<p>ácido (2S)-5-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-2-acetamidopentanoico</p>	2,8 A	521,3	519,3

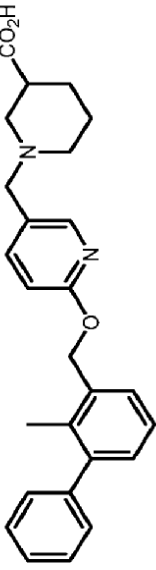
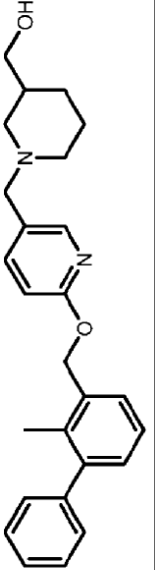
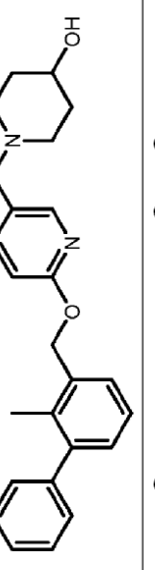
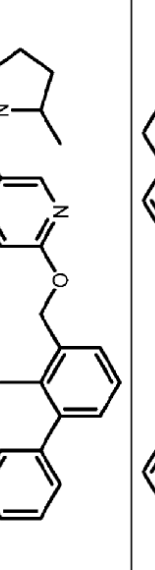
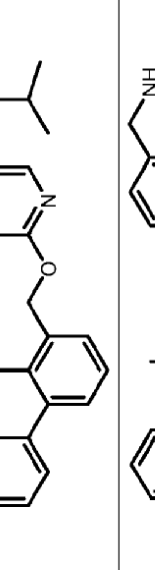
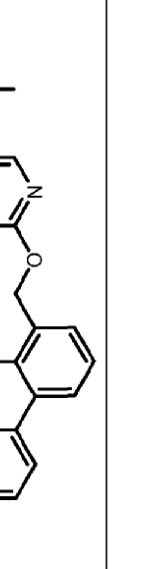
187		<p>(3,3-difluorociclobutil)metil({2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil)amina</p>	3,1 A	468,4	
188		<p>(ciclobutilmetil)({2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil)amina</p>	2,2 A	432,4	
189		<p>ácido (2S)-2-[(2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil)amino]acetamido]acetamido)-4-metilpentanoico</p>	3,1 M	592,5	590,5
190		<p>(2-aminoetil)({2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil)metilamina</p>	1,9 A	421,4	-

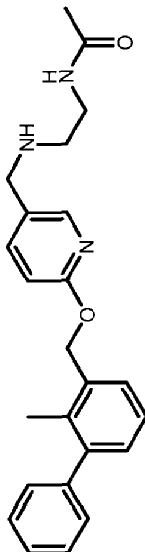
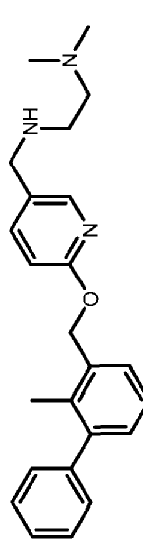
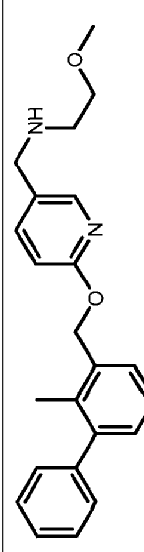
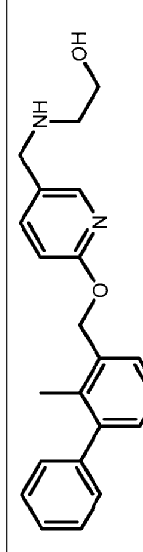
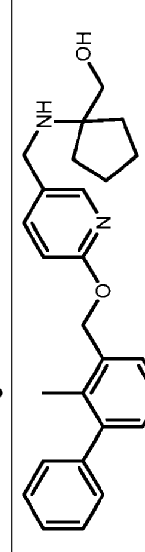
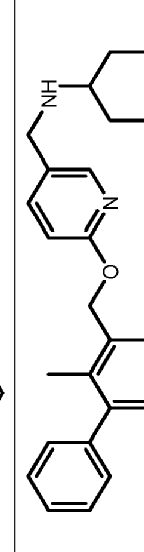
191		3-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)mtoxi]fenil]metil)(metil)amino]etil)-1-fenilurea	2,1 A	540,4	538,4
192		N-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)mtoxi]fenil]metil)(metil)amino]etil)-2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonamida	2,2 A	629,5	627,4
193		N-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)mtoxi]fenil]metil)(metil)amino]etil)prop-2-enamida	2,0 A	475,4	-
194		(2E)-3-((2-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)mtoxi]fenil]metil)(metil)amino]etil)carbamoi]prop-2-enoato de etilo	2,2 A	547,5	

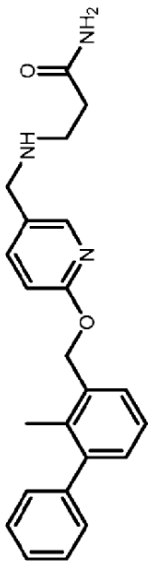
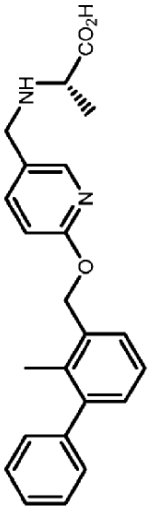
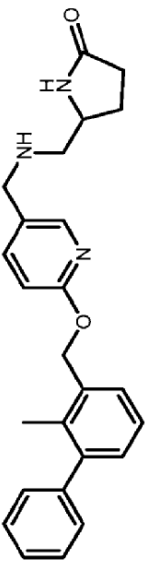
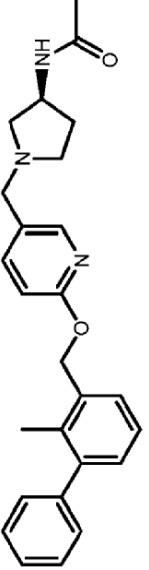
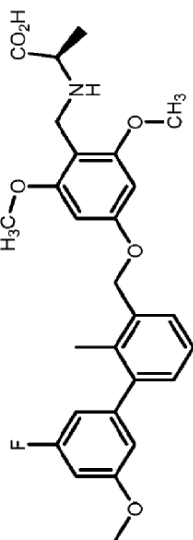
195		ácido (6S)-5-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1,2,5-triazaspiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico	1,8 A	-	486,6
196		2-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol	1,9 A	468,4	-
197		ácido (3S)-4-(((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxiбутаноico	1,6 A	440,3	438,4
198		N-(2-(((3-ciano-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)etil)acetamida	1,8 A	414,4	
199		N-(2-(((4-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil)metoxi)-2,5-difluorofenil)metil)amino)etil)acetamida	1,8 A	483,5	481,5

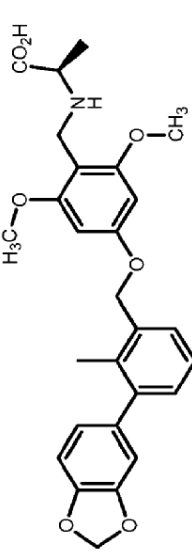
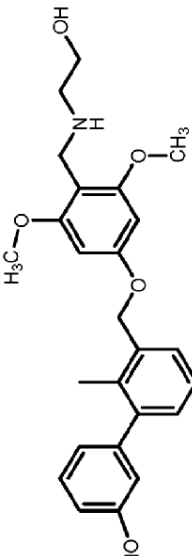
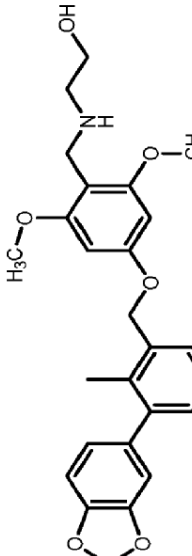
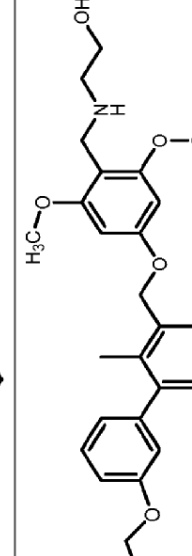
200		ácido (3S)-4-[(4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,5-difluorofenil)metil]amino)-3-hidroxiбутаноico	1,6 A	500,3	498,3
201		ácido (2S)-1-[(4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,5-difluorofenil)metil]piperidin-2-carboxilico	1,7 A	510,3	-
202		N-{2-[(2-metoxi-6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piperidin-3-il)]metil]amino}etil]acetamida	1,9 A	420,3	478,4 (+HOAc)
203		5-(azetidín-1-ilmetil)-2-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piperidina	4,1 M50	345,3	
204		N-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piperidin-3-il)metil]ciclobutanamina	4,2 M50	359,2	

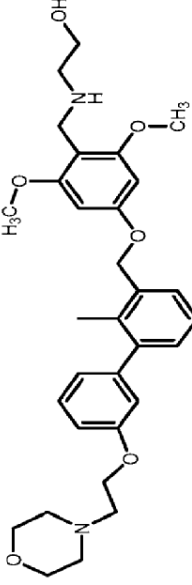
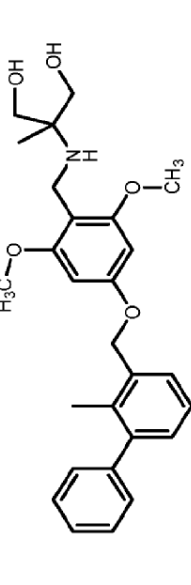
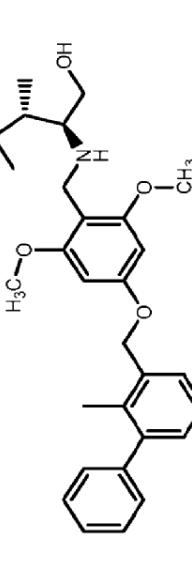
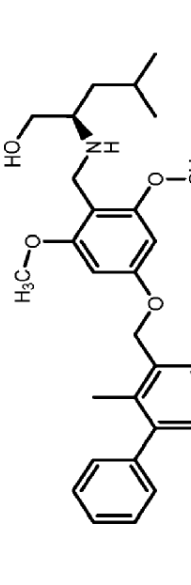
205		N-((6-(2-metil-3-feniifenil)metoxi)piridin-3-il)metil)ciclopentanamina	2,8 A50	373,3	
206		1-(3-(((6-(2-metil-3-feniifenil)metoxi)piridin-3-il)metil)amino)propil)pirrolidin-2-ona	2,5 A50	430,4	
207		((6-(2-metil-3-feniifenil)metoxi)piridin-3-il)metil)[2-(piridin-2-il)etil]amina	2,8 A50	410,3	
208		2-[(2-metil-3-feniifenil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-il)metil)piridina	3,2 M50	359,3	
209		((2S)-1-((6-(2-metil-3-feniifenil)metoxi)piridin-3-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol	2,7 A50	389,3	
210		ácido (2S)-1-((6-(2-metil-3-feniifenil)metoxi)piridin-3-il)metil)piperidin-2-carboxílico	2,5 A50	417,3	

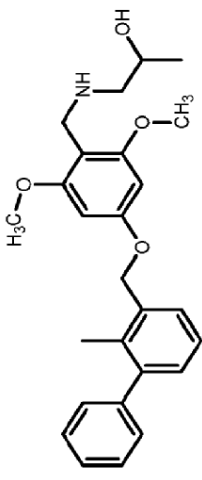
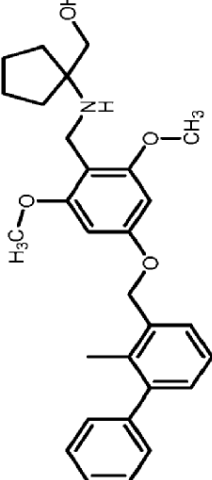
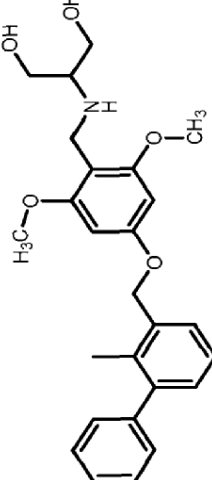
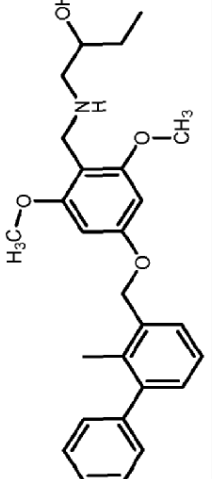
211		ácido 1-((6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)piperidin-3-carboxilico	2,5 A50	417,3	
212		1-((6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)piperidin-3-il]metanol	4,4 M50	403,3	
213		1-((6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)piperidin-4-ol	2,6 A50	389,3	
214		2-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)-5-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridina	2,8 A50	373,3	
215		(6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil]propan-2-il]amina	2,6 A50	347,3	
216		metil((6-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)amina	3,9 M50	319,3	

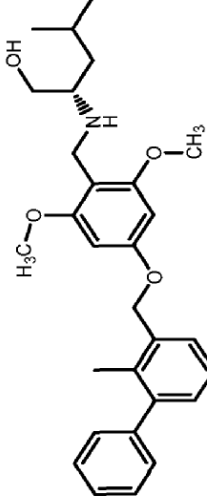
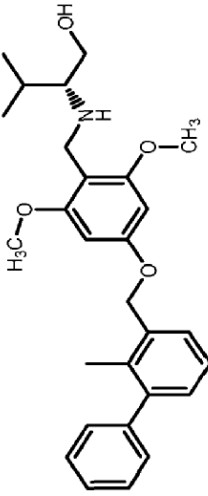
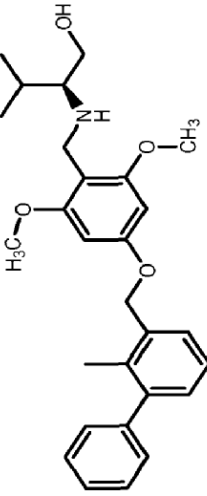
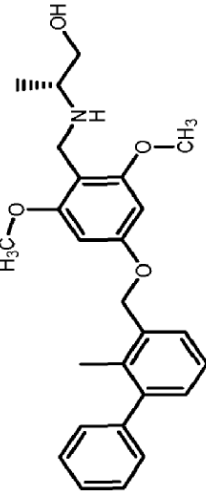
217		N-((2-((6-(2-metil-3-fenilfenil)metoksi)piridin-3-il)metil)amino)etil)acetamida	4,0 M50	390,3	
218		[2-(dimeilamino)etil]({6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-3-il}metil)amina	4,0 M50	376,4	
219		(2-metoxietil)({6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-3-il}metil)amina	2,7 A50	363,3	
220		2-((6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-3-il)metil)amino)etan-1-ol	2,4 A50	349,3	
221		{1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-3-il)metil]amino}ciclopentil}metanol	4,1 M50	403,4	
222		4-((6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoksi]piridin-3-il)metil)amino)ciclohexan-1-ol	3,9 M50	403,4	

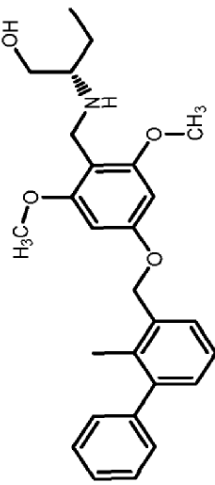
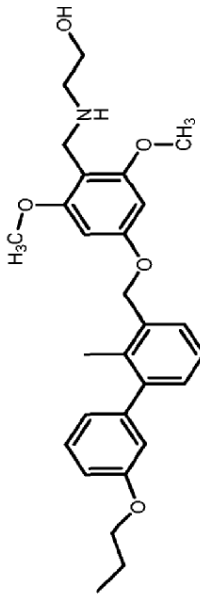
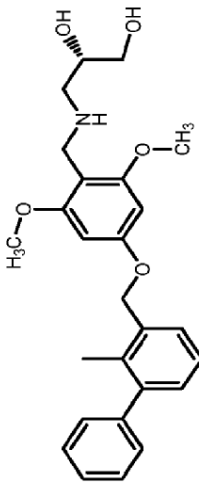
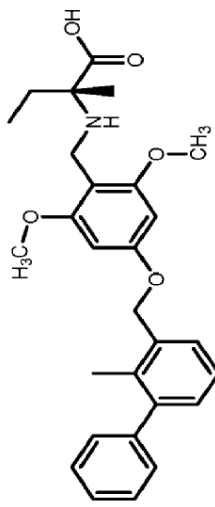
223		3-(((6-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)amino]propanamida	2,4 A50	376,3	
224		ácido (2S)-2-(((6-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)amino]propanoico	2,2 A50	377,3	
225		5-(((6-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)amino]pirrolidin-2-ona	2,7 A50	402,3	
226		N-(((3S)-1-(((6-(2-metil-3-fenilfenil)metoxi)piridin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida	4,3 M50	416,2	
227		Ácido (2R)-2-(((4-((3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilfenil)metoxi)-2,6-dimetoxifenil)metil)amino]propanoico	2,5 A50	484,5	

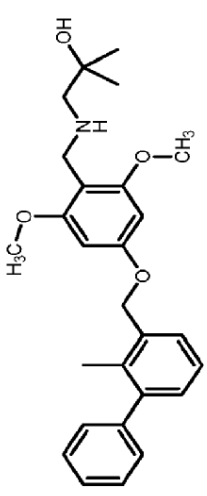
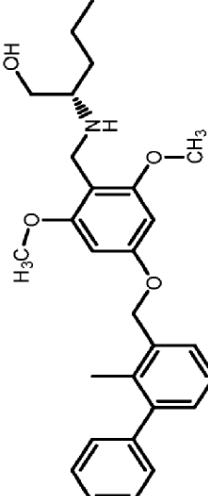
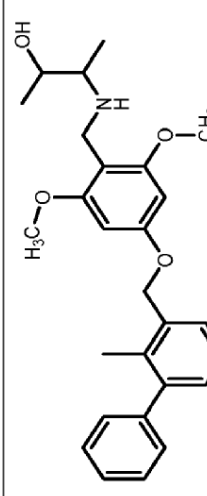
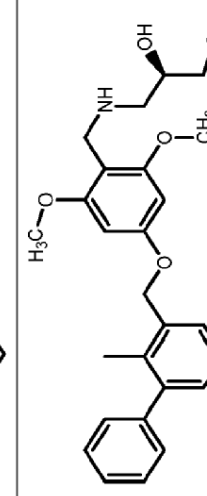
228		<p>ácido (2R)-2-((4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)propanoico</p>	2,4 A50	502,4	
229		<p>3-((4-((2-hidroxietil]amino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil)-2-metilfenil]fenol</p>	2,6 A50	424,3	
230		<p>2-((4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)etan-1-ol</p>	3,0 A50	452,2	
231		<p>2-((4-((3-(3-etoxifenil)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)etan-1-ol</p>	4,3 M50	452,2	

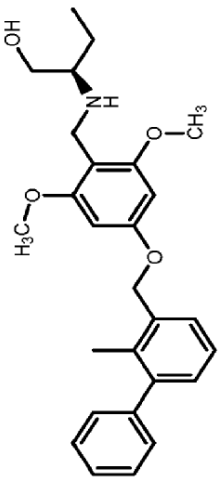
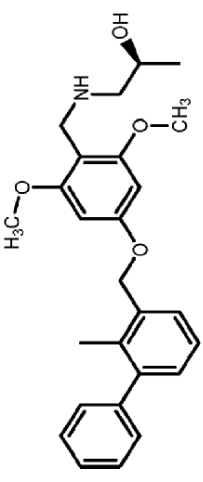
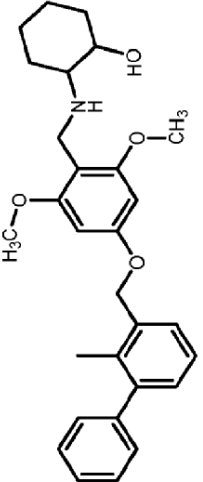
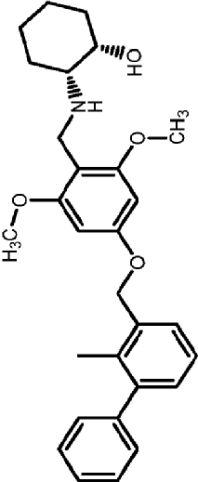
232		2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3- β -[2-(piperidin-1-ili)etoxi]fenil)metoxi]fenil)metil]amino]etan-1-ol	2,6 A50	535,3	
233		2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-2-metilpropano-1,3-diol	2,9 A50	452,3	
234		(2S,3S)-2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-3-metilpentan-1-ol	3,3 A50	464,4	
235		(2R)-2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-4-metilpentan-1-ol	3,3 A50	464,4	

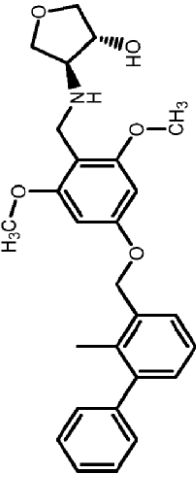
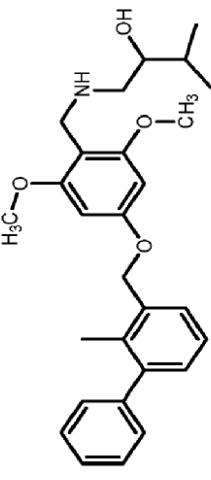
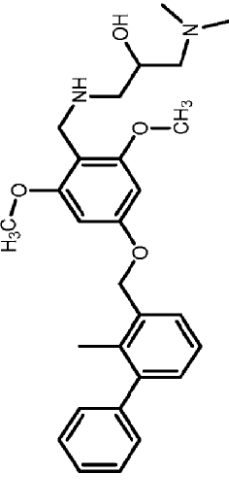
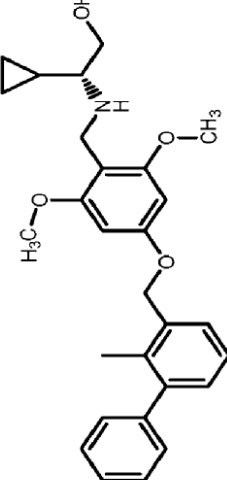
236		1-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]propan-2-ol	3,0 A50	422,3	
237		{1-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]ciclopentil}metanol	3,2 A50	462,3	
238		2-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]propano-1,3-diol	4,2 M50	438,3	
239		1-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]butan-2-ol	3,1 A50	436,3	

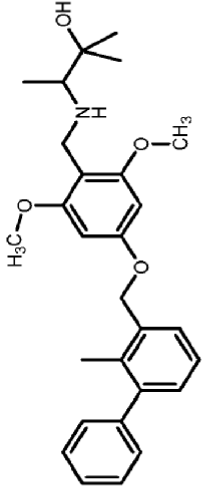
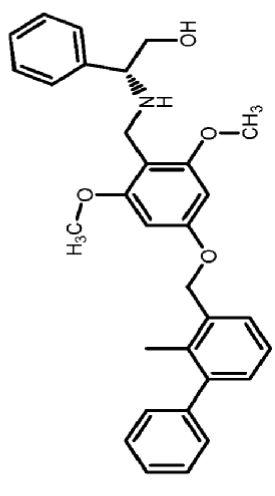
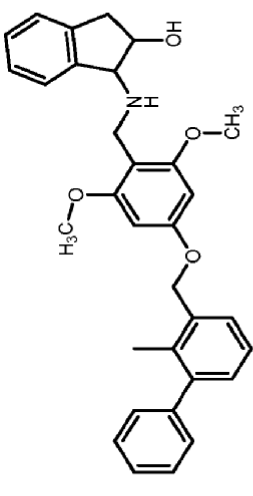
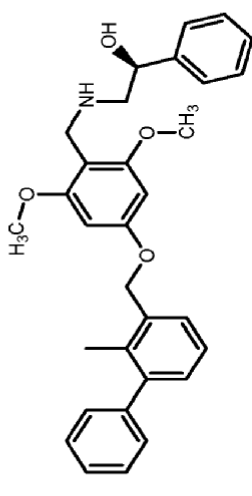
240	 <p>Chemical structure of (2S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-4-methylpentan-1-ol. The structure shows a central benzene ring with a methoxy group (H₃C-O) at the 2-position and a (2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy group at the 4-position. This benzene ring is connected via a methylene group to a secondary amine group (-NH-), which is further connected to a 4-methylpentan-1-ol chain.</p>	(2S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-4-methylpentan-1-ol)	3,2 A50	465,3	
241	 <p>Chemical structure of (2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-3-methylbutan-1-ol. The structure is similar to 240, but the pentan-1-ol chain is replaced by a 3-methylbutan-1-ol chain.</p>	(2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-3-methylbutan-1-ol)	4,0 M50	450,5	
242	 <p>Chemical structure of (2S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-3-methylbutan-1-ol. The structure is similar to 241, but the stereochemistry at the chiral center is (2S).</p>	(2S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)-3-methylbutan-1-ol)	2,8 A50	450,5	
243	 <p>Chemical structure of (2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)propan-1-ol. The structure is similar to 241, but the butan-1-ol chain is replaced by a propan-1-ol chain.</p>	(2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methoxy]phenyl)amino)propan-1-ol)	3,8 M50	422,4	

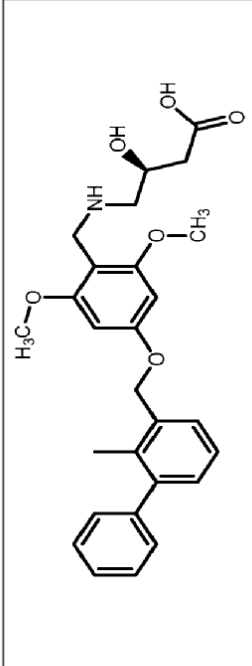
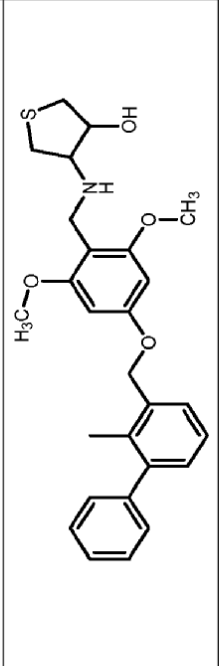
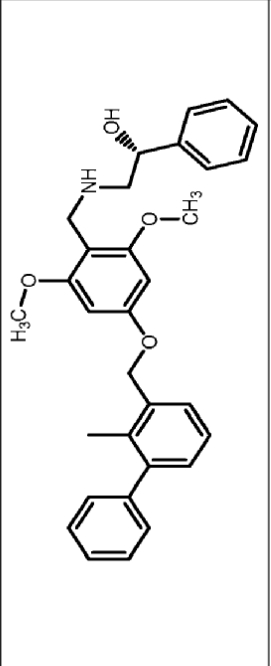
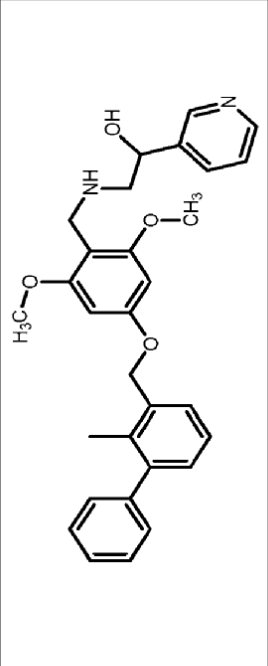
244		(2S)-2-((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]butan-1-ol	3,9 M50	436,4	
245		2-((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-(3-propoxifenil)metoxi]fenil)metil)amino)etan-1-ol	4,2 M50	466,4	
246		(2S)-3-((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propano-1,2-diol	2,9 A50	438,3	
247		ácido (2R)-2-((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]-2-metilbutanoico	3,0 A50	464,3	

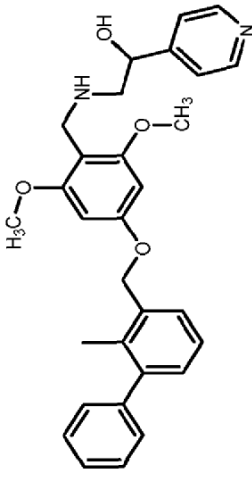
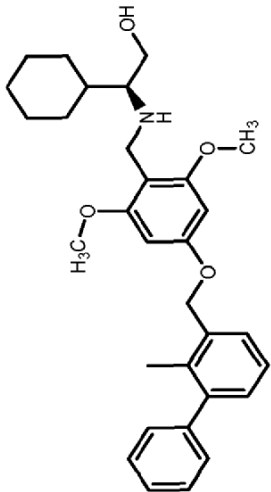
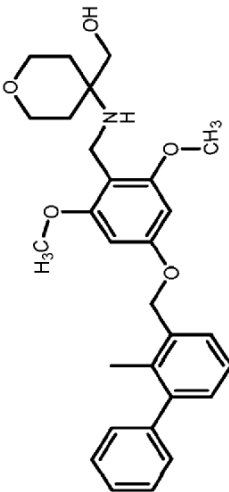
248		1-((2,6-dimethoxy-4-((2-methyl-3-phenylphenyl)methyl)phenyl)amino)-2-methylpropan-2-ol	3,1 A50	436,3	
249		(2S)-2-((2,6-dimethoxy-4-((2-methyl-3-phenylphenyl)methyl)phenyl)amino)pentan-1-ol	4,4 M50	450,4	
250		3-((2,6-dimethoxy-4-((2-methyl-3-phenylphenyl)methyl)phenyl)amino)butan-2-ol	4,3 M50	436,3	
251		(2R)-3-((2,6-dimethoxy-4-((2-methyl-3-phenylphenyl)methyl)phenyl)amino)propano-1,2-diol	2,9 A50	438,3	

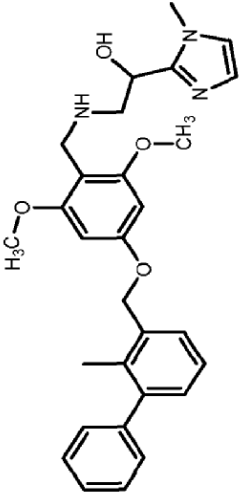
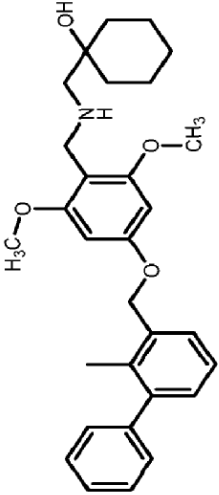
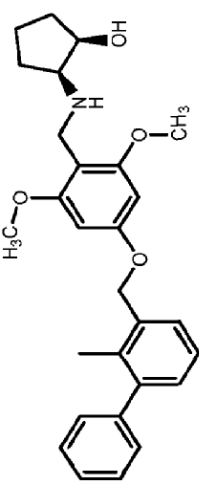
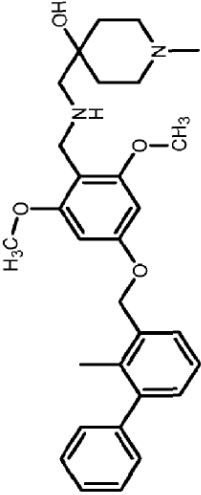
252		(2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3- fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]butan-1-ol	2,8 A50	436,4	
253		(2S)-1-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3- fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]propan-2-ol	2,7 A50	422,4	
254		2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3- fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]ciclohexan-1-ol	2,8 A50	462,5	
255		(1S,2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3- fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]ciclohexan-1-ol	2,89 A50	462,4	

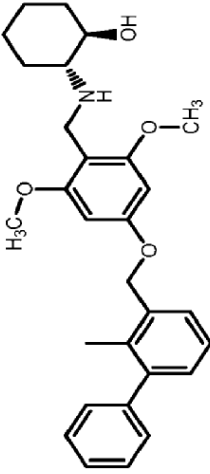
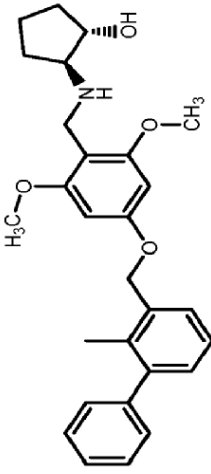
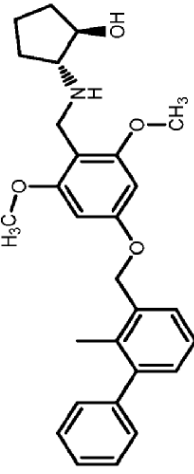
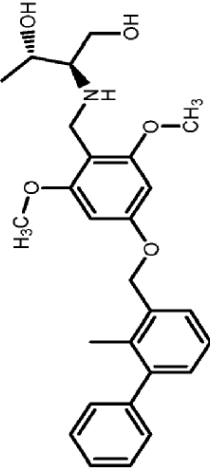
256		(3R,4S)-4-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoksi)fenil)metil)amino]oxolan-3-ol	2,7 A50	450,3	
257		1-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoksi)fenil)metil)amino]-3-metilbutan-2-ol	2,9 A50	450,4	
258		(2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoksi)fenil)metil[3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]amina	3,9 M50	465,5	
259		(2R)-2-ciclopropil-2-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoksi)fenil)metil)amino]etan-1-ol	2,8 A50	448,4	

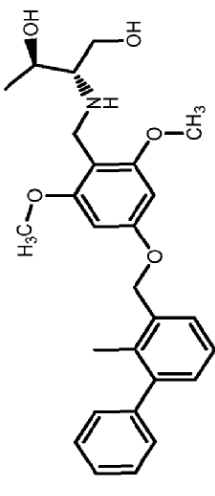
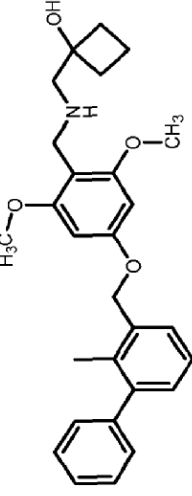
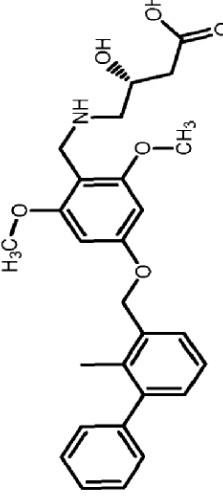
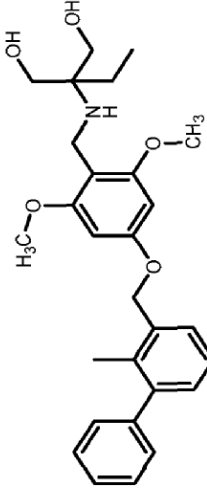
260		3-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino]-2-metilbutan-2-ol	2,8 A50	450,5	
261		(2R)-2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino]-2-feniletan-1-ol	3,0 A50	484,5	
262		1-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol	3,1 A50	496,5	
263		(1S)-2-[(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil]metil]amino]-1-feniletan-1-ol	3,0 A50	484,5	

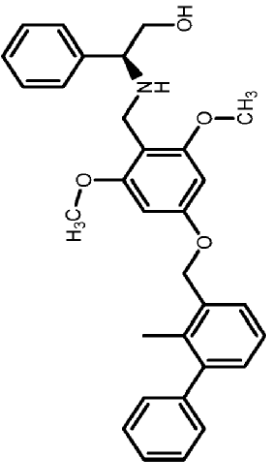
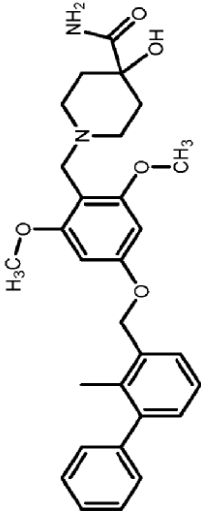
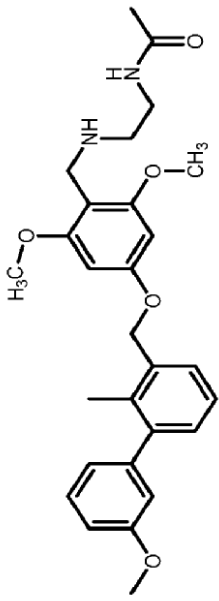
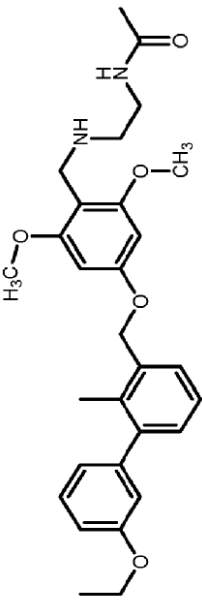
264		<p>ácido (S)-4-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]-3-hidroxi-butanoico</p>	2,4 A50	466,4	
265		<p>4-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]tliolan-3-ol</p>	2,9 A50	466,4	
266		<p>(1R)-2-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]-1-feniletan-1-ol</p>	3,0 A50	484,5	
267		<p>2-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]-1-(piridin-3-il)etan-1-ol</p>	3,9 M50	485,4	

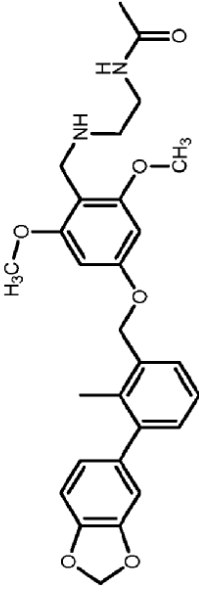
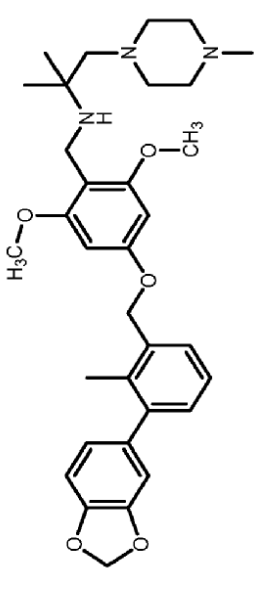
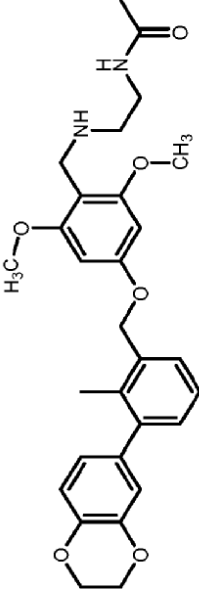
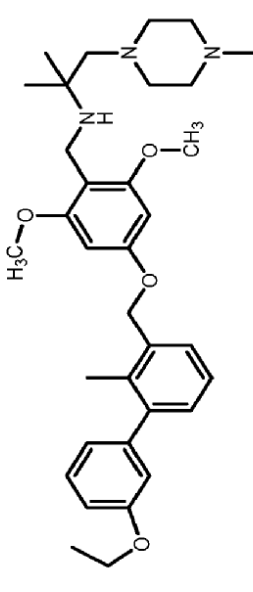
268		2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-1-(piridin-4-il)etan-1-ol	2,7 A50	485,5	
269		(2S)-2-ciclohexil-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]etan-1-ol	3,1 A50	490,5	
270		{4-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino}oxan-4-il}metanol	2,7 A50	478,4	

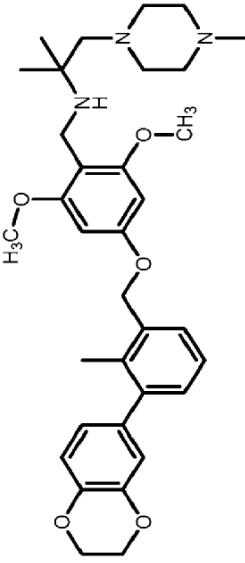
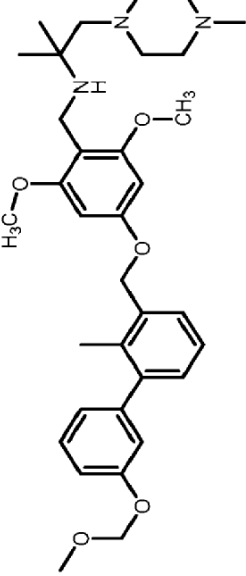
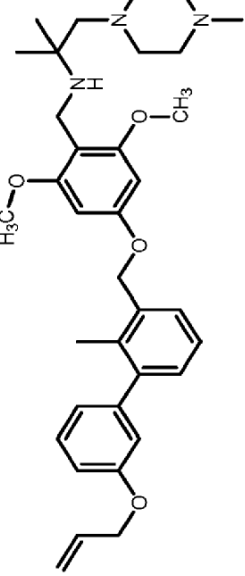
271		2-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxil)metil)amino)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etan-1-ol	2,8 A50	488,4	
272		1-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxil)metil)amino)metil)ciclohexan-1-ol	4,1 M50	476,5	
273		(1R,2S)-2-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxil)metil)amino)ciclopentan-1-ol	2,8 A50	448,4	
274		4-((2,6-dimethoxy-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxil)metil)amino)metil)-1-metilpiperidin-4-ol	3,9 M50	491,5	

275		(1R,2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methyl]phenyl)amino)cyclohexan-1-ol	2,9 A50	462,4	
276		(1S,2S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methyl]phenyl)amino)cyclopentan-1-ol	2,7 A50	448,4	
277		(1R,2R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methyl]phenyl)amino)cyclopentan-1-ol	2,7 A50	448,4	
278		(2R,3S)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-methyl-3-phenylphenyl)methyl]phenyl)amino)butano-1,3-diol	3,0 A50	452,3	

279	 <p>Chemical structure of (2S,3R)-2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]butano-1,3-diol. The structure features a central benzene ring with a methoxy group (H₃C-O) and a methyl group (CH₃) at the 2 and 6 positions, respectively. This ring is connected via a methylene bridge to another benzene ring, which is further substituted with a methyl group and a phenyl ring. The central benzene ring is also linked to a chiral carbon atom (C2) that is part of a butane chain. This carbon atom is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The adjacent carbon atom (C3) is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The terminal carbon atom (C4) is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH).</p>	4,3 M50	452,3	
280	 <p>Chemical structure of 1-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]metil]ciclobutan-1-ol. The structure features a central benzene ring with a methoxy group (H₃C-O) and a methyl group (CH₃) at the 2 and 6 positions, respectively. This ring is connected via a methylene bridge to another benzene ring, which is further substituted with a methyl group and a phenyl ring. The central benzene ring is also linked to a nitrogen atom (NH) that is part of a cyclobutane ring. The nitrogen atom is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The cyclobutane ring is also bonded to a hydroxyl group (OH).</p>	2,9 A50	448,4	
281	 <p>Chemical structure of ácido (3R)-4-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino]-3-hidroxi]butanoico. The structure features a central benzene ring with a methoxy group (H₃C-O) and a methyl group (CH₃) at the 2 and 6 positions, respectively. This ring is connected via a methylene bridge to another benzene ring, which is further substituted with a methyl group and a phenyl ring. The central benzene ring is also linked to a nitrogen atom (NH) that is part of a butanoic acid chain. The nitrogen atom is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The adjacent carbon atom (C3) is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The terminal carbon atom (C4) is bonded to a hydrogen atom and a carboxyl group (COOH).</p>	3,8 M50	466,4	
282	 <p>Chemical structure of 2-(((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)amino)-2-etil]propano-1,3-diol. The structure features a central benzene ring with a methoxy group (H₃C-O) and a methyl group (CH₃) at the 2 and 6 positions, respectively. This ring is connected via a methylene bridge to another benzene ring, which is further substituted with a methyl group and a phenyl ring. The central benzene ring is also linked to a nitrogen atom (NH) that is part of a propanoic acid chain. The nitrogen atom is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH). The adjacent carbon atom (C2) is bonded to a hydrogen atom, a hydroxyl group (OH), and an ethyl group (CH₂CH₃). The terminal carbon atom (C3) is bonded to a hydrogen atom and a hydroxyl group (OH).</p>	3,0 A50	466,4	

283		(2S)-2-([(2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil]amino)-2-feniletan-1-ol	3,0 A50	484,4	
284		1-((2,6-dimethoxy-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]fenil)metil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxamida	2,6 A50	491,6	
285		N-(2-([(2,6-dimethoxy-4-[(3-(3-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxil]fenil)metil]amino)etil]acetamida	2,9 M50	479,4	
286		N-(2-([(4-[(3-(3-eto xifenil)-2-metilfenil]metoxil)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino)etil]acetamida	1,9 A50	493,3	

287		<p>N-(2-((4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metilfenil]metoksi)-2,6-dimetoxifenil)metil]amino)etil]acetamida</p>	1,7 A50	493,5	
288		<p>[(4-((3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metilfenil]metoksi)-2,6-dimetoxifenil)metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	1,9 A50	562,4	
289		<p>N-(2-((4-((3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-metilfenil]metoksi)-2,6-dimetoxifenil)metil]amino)etil]acetamida</p>	1,7 A50	507,3	
290		<p>[(4-((3-(3-etoxifenil)-2-metilfenil]metoksi)-2,6-dimetoxifenil)metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	2,1 A50	562,5	

291		<p>[(4-{[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoksi}-2,6-dimetoksi)fenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	1,8 A50	576,5	
292		<p>{[2,6-dimetoksi-4-({3-[3-(metoximetoksi)fenil]-2-metilfenil]metoksi)fenil]metil}[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	2,8 M50	578,6	
293		<p>{[2,6-dimetoksi-4-({2-metil-3-[3-(prop-2-en-1-ilo)fenil]metoksi)fenil]metil}[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	3,0 M50	574,6	

294		<p>{4-[(3-{2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil}-2-metilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil}[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina</p>	2,9 M50	610,4	
295		<p>ácido (3S)-4-[[4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxil]-2,6-dimetoxifenil]metil]amino]-3-hidroxi-butanoico</p>	2,5 M50	477,5	
296		<p>ácido (3S)-3-hidroxi-4-[[[5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxil]piridin-2-il]metil]amino]butanoico</p>	1,7 A50	407,3	
297		<p>N-(2-[[[3-cloro-4-[[2-metil-3-(tiofen-3-il)fenil]metoxil]fenil]metil]amino]etil)acetamida</p>	2,9 M50	429,3	

ES 2 642 074 T3

Ej. N.º	RMN ¹ H (500 MHz) δ ppm
5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,79 (s, 3H)
6	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,45 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 2,31 (s a, 3H), 2,23 (s, 5H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 5H, acetato), 1,04 (s, 6H)
23	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57-7,13 (m, 11H), 5,23 (s a, 2H), 3,89 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,52 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,17 (s a, 3H), 2,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,22 (s a, 3H), 2,03 (s a, 2H)
27	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,44 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,56-1,32 (m, 3H)
31	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,83 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,49 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,22 (s, 4H)
33	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57-7,13 (m, 11H), 5,23 (s a, 2H), 2,72 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,29-2,11 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,77 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 9,2 Hz, 2H)
34	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,42 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,24 (s a, 2H), 3,82 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,27-2,15 (m, 4H), 1,80 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,48 (s a, 3H), 1,35 (s a, 1H)
35	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,58-7,12 (m, 11H), 5,24 (s a, 2H), 3,99-3,80 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95-1,25 (m, 6H)
37	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (s a, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,15 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,56 (s a, 2H), 2,51 (s a, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,79 (s, 3H)
40	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56-7,01 (m, 11H), 5,14 (s a, 2H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,56 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,20 (d, J = 11,3 Hz, 6H), 2,11-1,98 (m, 2H)
45	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,77 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 3H)
57	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56-7,04 (m, 11H), 5,15 (s a, 2H), 3,67 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,13-2,90 (m, 2H), 2,42 (s a, 1H), 2,20 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 1,95-1,27 (m, 6H)
58	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51-7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 5,13 (s a, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,20 (s, 7H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,76 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 10,7 Hz, 2H)
59	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,43 (m, 3H), 7,38 (s a, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,19 (s a, 3H), 7,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (s a, 2H), 3,97 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,04 (s a, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,20 (d, J = 9,8 Hz, 6H), 1,85 (s a, 1H), 1,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,53 (s a, 3H), 1,34 (s a, 1H)
60	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,44 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 2,92 (s a, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,82 (s a, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,51 (s a, 3H), 1,35 (s a, 1H)
65	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64-7,12 (m, 11H), 5,27 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,22 (s a, 3H), 1,38-1,23 (m, 6H)
66	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (s a, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,14 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (s, 3H)
71	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,82 (s a, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,75 (s a, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,21 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,91 (s, 3H, acetato), 1,78 (s, 3H)
78	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (s a, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,41-7,27 (m, 6H), 7,21 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,26 (s a, 2H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,15 (s a, 1H), 2,22 (s a, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
79	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67-7,10 (m, 11H), 5,27 (s, 2H), 4,08-3,88 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,46-1,05 (m, 3H)
89	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81 (s a, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (s, 3H)
93	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,12 (s a, 2H), 3,69-3,57 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,20 (s a, 3H), 2,14-2,05 (m, 3H), 1,91 (s a, 3H, acetato), 1,66 (s a, 1H)
97	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52-7,42 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s a, 2H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,13 (s a, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,20 (d, J = 11,0 Hz, 6H), 1,10 (s a, 3H)

ES 2 642 074 T3

101	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,49-7,42 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90 (s, 2H).
102	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (s, 1H, acetato)
103	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,44 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,87 (s, 2H, acetato)
105	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,39 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 7,23 (s a, 1H), 6,45 (s a, 2H), 5,21 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,83 (s a, 6H), 3,06 (s a, 1H), 2,22 (s a, 3H), 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 3H)
106	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,3 Hz, 3H)
107	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,82 (d, J = 3,7 Hz, 9H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
108	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
163	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 8H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,22 (s, 3H) picos metoxi ocultos por el agua residual
164	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 10H), 2,58 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H)
174	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (s a, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,52 (s a, 1H), 2,84 (dd, J = 14,6, 3,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). Un pico a 2,5 se ocultó parcialmente por el pico de DMSO.
175	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 (s a, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 3,24 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (m, 5H).
176	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,18 (s a, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,69 (s a, 2H), 3,42 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 2,56 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,86 (s, 5H), 1,56 (s a, 2H) Las señales RMN se ocultan bajo DMSO residual y los números enteros se extraen debido al mal despliegue.
177	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54 - 7,17 (m, 10H), 6,91 (s a, 3H), 6,37 (s a, 2H), 5,16 (s a, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,76 (s a, 6H), 3,65 (s a, 2H), 2,60 (s a, 2H), 2,22 (s a, 3H), 1,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H).
178	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,47 (s a, 3H), 7,39 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 7,23 (s a, 1H), 6,45 (s a, 2H), 5,21 (s a, 2H), 3,91 (s a, 2H), 3,83 (s a, 6H), 3,50 (s a, 1H), 2,95 (s a, 2H), 2,23 (s a, 3H), 1,83 - 1,65 (m, 2H).
179	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,42 - 6,33 (m, 3H), 6,29 (s a, 1H), 6,20 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,16 (s a, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 8H), 3,66 (s a, 2H), 3,03 (s a, 4H), 2,44 (s a, 4H), 2,33 (s a, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 3H), 1,60 (s a, 2H) incapaz de integrar una señal a 2,5 ppm debido a un solapamiento parcial con DMSO.
180	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,25 (m, 9H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,63 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H? parcialmente oculto por agua), 2,62 (s a, 2H), 2,22 (s a, 3H).
181	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,62 (s a, 2H), 3,52 - 3,47 (m, imposible de integrar debido a una gran señal de agua), 2,57 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H)
182	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,68 (s a, 2H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,50 (s a, 22H), 2,63 (s a, 2H), 2,39 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). Integrales para la región 3,4-3,9 imprecisas debido a la presencia de un amplio pico de agua central en 3,75.
183	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 14H), 2,63 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).
184	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 - 9,26 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 7,16 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,52 (s a, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,11 - 2,88 (m, 6H), 2,84 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,71 - 1,32 (m, 4H).

ES 2 642 074 T3

185	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ 7,44 (s, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)
186	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (s a, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,17 (s, 1H), 2,72 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,62 (s a, 4H).
187	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H(? parcialmente oscurecido), 2,25 - 2,16 (m, 6H)
188	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H)
189	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 - 7,98 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 8H), 3,64 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,86 (dd, J = 18,0, 6,4 Hz, 6H).
190	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,48 (s a, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (c, J = 13,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 6H), 3,70 - 3,39 (m, 5H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,29 (s, 3H).
191	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (s a, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,05 (s a, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,47 (s a, 2H), 3,23 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).
192	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 2,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).
193	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,27 - 6,16 (m, 1H), 6,13 - 5,97 (m, 1H), 5,61 - 5,52 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
194	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (s a, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
195	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 - 6,34 (m, 2H), 5,25 - 5,13 (m, 2H), 3,94 - 3,69 (m, 8H), 3,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,76 (dd, J = 14,0, 7,9 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H)
196	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 2,23 (s, 3H)
198	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79 (s, 3H)
199	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,12 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (s a, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 3H). Se asume que faltan 2 hidrógenos que están bajo los picos de DMSO o agua.
200	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 11,7, 7,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,70 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 15,2, 5,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).
201	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,09 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,21 (s, 4H), 1,83 - 1,63 (m, 2H), 1,47 (s a, 3H), 1,35 (s a, 1H)
202	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 3H). Los metilenos de la diamino acetamida se asumieron como debajo del pico de DMSO a 2,5 ppm.

ENSAYO BIOLÓGICO

5 La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) de unirse a PD-L1 se investigó usando un ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1.

Ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF).

Todos los estudios de unión se realizaron en un tampón de ensayo de HTRF que consistía en dPBS suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1 % (conv) y Tween-20 al 0,05 % (v/v). Para el ensayo de unión de PD-1-Ig/PD-L1-His, los inhibidores se preincubaron con PD-L1-His (final 10 nM) durante 15 m en 4 µl de tampón de ensayo, seguido de la adición de PD-1-Ig (final 20 nM) en 1 µl de tampón de ensayo y una incubación adicional durante 15 m. Se usaron PD-L1 de humano, cinomolgus, o ratón. La detección de HTRF se realizó usando anti-Ig marcado con cripto de europio (final 1 nM) y anti-His marcado con alofococianina (APC) (final 20 nM). Los anticuerpos se diluyeron en tampón de detección de HTRF y se dispensaron 5 µl por encima de la reacción de unión. La mezcla de reacción se dejó equilibrar durante 30 minutos y se obtuvo una señal (relación 665 nm/620 nm) usando un fluorómetro EnVision. Los ensayos de unión adicionales se establecieron entre PD-1-Ig/PD-L2-His (20 y 5 nM, respectivamente), CD80-His/PD-L1-Ig (100 y 10 nM, respectivamente) y CD80-His/CTLA4-Ig (10 y 5 nM, respectivamente). Los estudios de competición entre la SEQ ID NO: 71 biotinilada y la PD-L1-His humana se realizaron como se indica a continuación. Los inhibidores se preincubaron con PD-L1-His (final 10 nM) durante 60 m en 4 µl de tampón de ensayo seguido de la adición de SEQ ID NO: 71 biotinilada (final 0,5 nM) en 1 µl de tampón de ensayo. Se dejó que la unión se equilibrara durante 30 m seguido de la adición de Estreptavidina marcada con cripto de europio (final 2,5 pM) y anti-His marcado con APC (final 20 nM) en 5 µl de tampón HTRF. La reacción se dejó equilibrar durante 30 m y se obtuvo una señal (relación 665 nm/620 nm) usando un fluorómetro EnVision. La tabla a continuación enumera los valores de CI_{50} para los Ejemplos 1-108 de esta divulgación medidos en el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1. Los compuestos de la presente divulgación, como se ilustra por los Ejemplos 1-297, mostraron valores de CI_{50} en los siguientes intervalos: A = 0,006-0,10 µM; B = 0,11 - 1,00 µM; C = 1,01 - 10 µM.

Ejemplo	HTRF de PD1 I1 CI_{50} , (µM)	Ejemplo	HTRF de PD1 I1 CI_{50} , (µM)
1	A	55	B
2	B	56	B
3	A	57	A
4	C	58	B
5	B	59	B
6	A	60	B
7	B	61	C
8	0,146	62	B
9	B	63	C
10	B	64	C
11	B	65	A
12	B	66	B
13	B	67	B
14	B	68	B
15	B	69	B
16	1,945	70	B
17	B	71	B
18	B	72	B
19	B	73	B
20	B	74	B
21	B	75	0,953
22	B	76	B
23	B	77	B
24	B	78	A
25	B	79	A
26	B	80	C
27	B	81	B
28	B	82	3,186
29	B	83	B
30	C	84	C
31	B	85	B
32	B	86	B
33	B	87	B
34	B	88	B
35	A	89	B
36	B	90	B
37	A	91	B
38	B	92	C
39	4,184	93	B
40	A	94	B
41	B	95	B

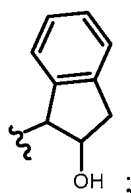
ES 2 642 074 T3

42	B		96	B
43	B		97	B
44	B		98	B
45	B		99	B
46	B		100	B
47	B		101	1,076
48	B		102	A
49	9,492		103	A
50	B		104	B
51	B		105	A
52	B		106	B
53	A		107	0,329
54	B		108	B

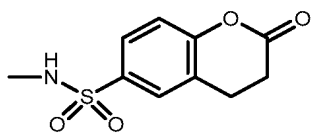
Ejemplo	Cl ₅₀ de HTRF de PD1 I1, (µM)	Ejemplo	Cl ₅₀ de HTRF de PD1 I1, (µM)
109	B	154	A
110	A	155	B
111	A	156	A
112	A	157	B
113	A	158	A
114	0,043	159	B
115	A	160	B
116	A	161	A
117	B	162	B
118	B	163	0,093
119	B	164	A
120	B	165	B
121	B	166	B
122	B	167	B
123	A	168	B
124	A	169	B
125	A	170	B
126	B	171	B
127	A	172	0,107
128	A	173	A
129	B	174	0,022
130	B	175	B
131	B	176	B
132	B	177	B
133	B	178	A
134	A	179	B
135	A	180	B
136	A	181	A
137	A	182	B
138	A	183	B
139	A	184	B
140	A	185	A
141	A	186	A
142	A	187	B
143	A	188	B
144	A	189	B
145	A	190	B
146	A	191	B
147	A	192	B
148	A	193	B
149	A	194	B
150	A	195	B
151	A	196	A
152	A	197	A
153	A	198	A

Ejemplo	CI ₅₀ de HTRF de PD1 I1, (μ M)	Ejemplo	CI ₅₀ de HTRF de PD1 I1, (μ M)
199	B	248	A
200	0,080	249	A
201	B	250	A
202	0,018	251	A
203	B	252	A
204	B	253	A
205	B	254	A
206	B	255	A
207	B	256	A
208	B	257	A
209	B	258	A
210	B	259	A
211	B	260	B
212	B	261	B
213	B	262	B
214	B	263	B
215	B	264	A
216	B	265	A
217	B	266	B
218	B	267	A
219	B	268	A
220	A	269	A
221	B	270	A
222	B	271	A
223	B	272	B
224	B	273	A
225	B	274	A
226	B	275	A
227	B	276	A
228	B	277	A
229	B	278	A
230	A	279	A
231	B	280	B
232	B	281	A
233	A	282	A
234	A	283	A
235	B	284	A
236	A	285	B
237	A	286	B
238	A	287	B
239	A	288	B
240	A	289	A
241	A	290	B
242	A	291	A
243	A	292	B
244	A	293	B
245	B	294	B
246	A	295	A
247	A	296	B
		297	B

5 Los compuestos de Fórmula (I) poseen actividad como inhibidores de la interacción PD-1/PD-L1, y por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a la interacción PD-1/PD-L1. A través de la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1, los compuestos de la presente divulgación pueden emplearse para tratar enfermedades infecciosas tales como Hepatitis C, y cáncer.



(iii) $-\text{CH}_2\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^x$ en donde R^x es hidrógeno, azetidionilo, ciclohexilo, hidroxifenilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, $-\text{C}(\text{O})$ (morfolinilo), piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, fenilo, alcoxifenilo, hidroxifenilo, piridinilo, pirimidinilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, pirrolidinilo, piridinilo, dióxido de tiomorfolina o metil triazolilo; o
 (iv) $-\text{CHR}^a-\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CHR}^a)_n-\text{R}^x$ en donde R^x es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OPh}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^q\text{R}^q$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ -imidazolilo, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o

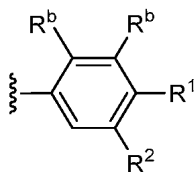


cada R^a es independientemente H, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, OH, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_3$; o, dos grupos R^a en el mismo átomo de carbono pueden formar un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, un anillo de N-metilpiperidinilo o un anillo de piranilo;
 cada R^b es independientemente H, F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, CH_3 o $-\text{OCH}_3$;
 cada R^c es independientemente $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -morfolinilo o F;
 o dos R^c unidos a átomos de carbono adyacentes forman $-\text{O}-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-$, en donde v es 1 o 2;
 cada R^q se selecciona entre hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{Bn})-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$;

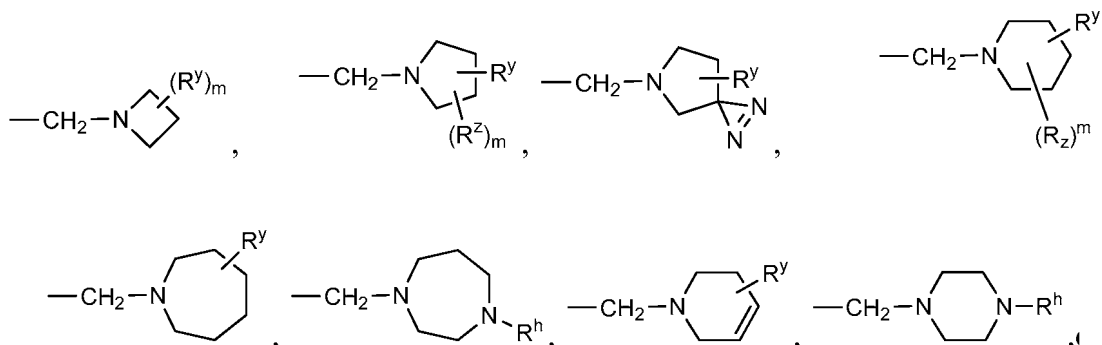
m es cero o 1;
 n es cero, 1, 2 o 3;
 cada p es independientemente cero o 1; y

q es cero, 1 o 2.

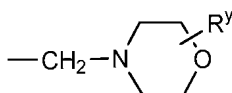
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sales del mismo, en el que el Anillo A es:



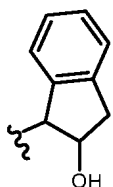
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sales del mismo, en el que Q es:



o

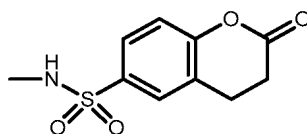


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sales del mismo, en el que Q es: $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}^x$ en donde R^x es ciclobutilo, $-(\text{CH}_2)\text{ciclobutilo}$ opcionalmente sustituido con dos átomos de flúor, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, hidroxiciclohexilo, hidroxitetrahydrofuranoilo, N-metil piperidinilo, N-etil piperidinilo, hidroxitetrahydrotienoilo, o



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sales del mismo, en el que Q es: $-\text{CH}_2\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^x$ en donde R^x es hidrógeno, azetidionilo, ciclohexilo, hidroxifenilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo, morfolinilo, imidazolilo, N-metilimidazolilo, $-\text{C}(\text{O})$ (morfolinilo), piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, fenilo, alcoxifenilo, hidroxifenilo, piridinilo, pirimidinilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, pirrolidinilo, piridinilo, dióxido de tiomorfolina o metil triazolilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sales del mismo, en el que Q es $-\text{CHR}^a-\text{NR}^a-\text{CR}^a\text{R}^a-(\text{CHR}^a)_n-\text{R}^x$ en donde R^x es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OPh}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ -imidazolilo, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre: ácido (S)-1-(2,6-dimetoxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico (1); 1-(4-((2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)azetidina (3); N-{2-[(3-bromo-2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]acetamida (4); {(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil}[2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina (5); N-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]-N-metilmetanosulfonamida (6); ácido 1-[(3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (7); 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona (8); {(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil}[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amina (9); 1-[2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]piperidin-2-ona (10); 1-[3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propil]pirrolidin-2-ona (11); 4-[2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]piperazin-2-ona (12); {(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil}[2-(morfolin-4-il)etil]amina (13); ácido 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (14); ácido 2-[metil[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]acético (15); N-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]-1-etilpiperidin-3-amina (16); 1-[2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]etil]pirrolidin-2-ona (17); ácido (2S,4R)-4-(acetiloxi)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]pirrolidin-2-carboxílico (18); N-(2-hidroxi)etil)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-4-carboxamida (19); {(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil}[1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil]amina (20); N-{2-[(3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]acetamida (21); ácido (2S,4R)-1-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (22); N-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (23); (1R,2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]ciclohexan-1-ol (24); N-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]-1-metilpiperidin-3-amina (25); ácido (2S)-1-[(2-metoxi-3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (26); ácido (2S)-1-[(3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]-2-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-2-carboxílico (27); 3-[(3-bromo-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (28); 3-[(3-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]propanamida (29); ácido 4-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]morfolin-3-carboxílico (30); ácido 3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino]butanoico (31); ácido 1-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-4-carboxílico (32); ácido (2R)-1-[(3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]piperidin-2-carboxílico (33); ácido

- (2S)-1-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (34); 2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (35); N-2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)etil]acetamida (36); ácido 1-((2-metoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (37); 1-((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (38);
- 5 ácido (2S,4R)-4-metoxi-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (39); ácido 1-((2,6-dimetil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (40); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azepano-2-carboxílico (41); ácido 2-[1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-il]acético (42); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propil]pirrolidin-2-ona (43);
- 10 fenilfenil)metoxi]fenil)etil]amino]etil]acetamida (44); ácido 2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)(metil)amino]acético (45); ácido 3-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanamida (46); ácido (2S)-2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (47); ácido 1-((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (48); ácido 1-((3-fluoro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (49); ácido (2R,4R)-4-hidroxi-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (50); ácido (2R,4S)-4-hidroxi-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (51); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (52); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-3-carboxílico (53); ácido (3R)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-3-carboxílico (54); ácido (2R,4R)-4-metil-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (55); ácido (2S)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (56); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-4-carboxílico (57); ácido (2R)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (58); ácido (2S)-1-((4-metil-3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (59);
- 25 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propil]pirrolidin-2-ona (60); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (63); ácido 2-(((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)-2-metilpropanoico (64); N-2-(((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)etil]acetamida (65); 1-((3-bromo-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (66); N-2-(((2-metoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)etil]acetamida (67); N-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)ciclobutanamina (68); N-2-(((2,6-dimetil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino)etil]acetamida (69);
- 30 fenilfenil)metoxi]fenil)etil]amino]etil]acetamida (70); ácido (2S)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (71); ácido 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (72); (1R,2R)-2-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (73); ácido 1-((4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)piperidin-2-carboxílico (74); ácido (2R)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)pirrolidin-2-carboxílico (75); 5-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]metil]pirrolidin-2-ona (76); ácido (2S)-2-(((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (77); ácido (2R)-2-(((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (78);
- 40 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]etil]acetamida (79); ácido (2S)-2-(((2-metoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (80); ácido (2S)-2-(((3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (81);
- fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propanamida (82); 1-((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (83); ácido 3-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]butanoico (84); ácido (2R)-2-[metil((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (85); 3-(((2,6-dimetil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanamida (86);
- 45 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]etil]acetamida (87); N-2-(((4-metil-3-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]etil]acetamida (88);
- fenilfenil)metoxi]fenil)metil)pirrolidin-2-il]metanol (89); ácido (2S)-1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (90);
- 50 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]metil]pirrolidin-2-ona (91);
- fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]metil]pirrolidin-2-ona (92); ácido (2S)-2-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (93); ácido 2-[metil((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]acético (94);
- 55 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]propanamida (95); ácido (2R)-2-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (96); 1-((3-cloro-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (97); 1-((2-metoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (98); 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (99); 1-((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)azetidina (100); 2-(((3-metil-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]etan-1-ol (102);
- 60 fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino]etan-1-ol (103); ácido (2S)-2-(((3-bromo-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (104); ácido (2R)-2-(((2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (105); ácido (2R)-2-(((2,6-dimetoxi-4-((3-((3-metoxifenil)-2-metilfenil)metoxi)fenil)metil)amino]propanoico (106); ácido (2R)-2-(((4-((3-((3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilfenil)metoxi)-2,6-dimetoxifenil)metil)amino]propanoico (107); ácido (2R)-2-(((4-((3-((2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil)metoxi)-2,6-dimetoxifenil)metil)amino]propanoico (108); ácido 2-(6-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)acético (2); N-2-(((5-((2-metil-3-fenilfenil)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)etil]acetamida (61); N-

[2-((6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)etil]acetamida (62); o 6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (101); o sales de los mismos.

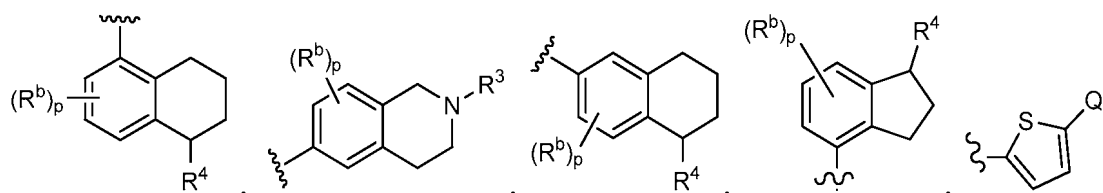
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sales del mismo, seleccionado de entre
- 5 N-[2-((4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)etil]acetamida;
 4-(((3-metil-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)metil]azetidín-2-ona;
 ácido (3S)-4-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxibutanoico;
 ácido (2S)-1-[(4-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metil]piperidin-2-carboxílico;
- 10 N-(2-[(4-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metil]amino)etil]acetamida;
 ácido (3S)-4-(((3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metil]amino)-3-hidroxibutanoico;
 ácido (2R,3S)-2-(((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxibutanoico;
 ácido (2R,3R)-2-(((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxibutanoico;
- 15 ácido (2S,3S)-2-(((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxibutanoico;
 2-(((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]tiofen-2-il)metil)amino)etan-1-ol;
- 2-(((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil)amino)etan-1-ol;
 {1-(((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil)amino)ciclopentil}metanol;
- 20 metil({5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil)amina;
 5-(((5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il)metil)amino)metil]pirrolidin-2-ona;
 ácido (6S)-5-((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1,2,5-triazaespiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico;
 {2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}({2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amina;
 2-(2-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etoxi)etoxi)etan-1-ol;
- 25 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)({2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]etil})amina;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)({2-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]etil})amina;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)({2-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etil})amina;
 4-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 4-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]-1 Λ ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona;
- 30 N-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil]carbamato de bencilo;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amina;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)[3-(morfolin-4-il)propil]amina;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amina;
 4-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)metil]azetidín-2-ona;
- 35 3-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]propanamida;
 2-((3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino)propil)(2-hidroxi)etil)amino)etan-1-ol;
 ((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)(3-fenoxipropil)amina;
 ácido 4-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-2-hidroxibutanoico;
 3-(4-{3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}propil)piperazin-1-il)fenol;
- 40 [2-(benciloxi)etil]((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amina;
 1-{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol;
 ácido 1-{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}-5,8,11,14,17,20-hexaoxa-2-azatricosan-23-oico;
 ácido 1-{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}-5,8,11,14-tetraoxa-2-azaheptadecan-17-oico;
 ácido (2S)-5-carbamimidamido-2-[(2R)-2-2-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)acetamido]-3-fenilpropanamido]pentanoico;
- 45 ácido 2-(2-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}acetamido)acetamido)acético;
 ácido (2S)-5-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-2-acetamidopentanoico;
 [(3,3-difluorociclobutil)metil]((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amina;
 (ciclobutilmetil)((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amina;
- 50 ácido (2S)-2-(2-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}acetamido)acetamido)-4-metilpentanoico;
 (2-aminoetil)((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)metilamina;
 3-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil}-1-fenilurea;
 N-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil}-2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonamida;
- 55 N-{2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino}etil}prop-2-enamida;
 (2E)-3-((2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil]amino)etil)carbamoil)prop-2-enoato de etilo;
 ácido (6S)-5-((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)-1,2,5-triazaespiro[2,4]hept-1-eno-6-carboxílico;
- 60 2-(((2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
 ácido (3S)-4-(((3-cloro-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxibutanoico;
 N-{2-(((3-ciano-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil)metil)amino)etil]acetamida;
 N-(2-(((4-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-2,5-difluorofenil)metil]amino)etil]acetamida);
 ácido (3S)-4-(((4-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-2,5-difluorofenil)metil]amino)-3-hidroxibutanoico;
- 65 ácido (2S)-1-[(4-[(3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-2,5-difluorofenil)metil]piperidin-2-

carboxílico;

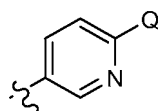
- N-2-[(2-metoxi-6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]etil]acetamida;
 5-(azetidín-1-ilmetil)-2-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridina;
 N-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]ciclobutanamina;
 5 N-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]ciclopentanamina;
 1-[(3-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]propil]pirrolidin-2-ona;
 [(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil][2-(piridin-2-il)etil]amina;
 2-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina;
 [(2S)-1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]pirrolidin-2-il]metanol;
 10 ácido (2S)-1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]piperidin-2-carboxílico;
 ácido 1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]piperidin-3-carboxílico;
 [1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]piperidin-3-il]metanol;
 1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]piperidin-4-ol;
 2-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]piridina;
 15 [(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil](propan-2-il)amina;
 metil[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amina;
 N-2-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]etil]acetamida;
 [2-(dimetilamino)etil][(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amina;
 (2-metoxietil)[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amina;
 20 2-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]etan-1-ol;
 {1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]ciclopentil}metanol;
 4-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]ciclohexan-1-ol;
 3-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]propanamida;
 ácido (2S)-2-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]propanoico;
 25 5-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]metil]pirrolidin-2-ona;
 N-[(3S)-1-[(6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]acetamida;
 ácido (2R)-2-[(4-[(3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino]propanoico;
 ácido (2R)-2-[(4-[(3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino]propanoico;
 30 3-[3-(4-[(2-hidroxi)etil]amino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-2-metilfenil]fenol;
 2-[(4-[(3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino]etan-1-ol;
 2-[(4-[(3-(3-etoxifenil)-2-metilfenil]metoxi)-2,6-dimetoxifenil]metil]amino]etan-1-ol;
 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-[(2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil)fenil]metoxi]fenil]metil]amino]etan-1-ol;
 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2-metilpropano-1,3-diol;
 (2S,3S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-metilpentan-1-ol;
 35 (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-4-metilpentan-1-ol;
 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propan-2-ol;
 {1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]ciclopentil}metanol;
 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propano-1,3-diol;
 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]butan-2-ol;
 40 (2S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-4-metilpentan-1-ol;
 (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-metilbutan-1-ol;
 (2S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-metilbutan-1-ol;
 (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propan-1-ol;
 (2S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]butan-1-ol;
 45 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-(3-propoxifenil)fenil]metoxi]fenil]metil]amino]etan-1-ol;
 (2S)-3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propano-1,2-diol;
 ácido (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2-metilbutanoico;
 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2-metilpropan-2-ol;
 (2S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]pentan-1-ol;
 50 3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]butan-2-ol;
 (2R)-3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propano-1,2-diol;
 (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]butan-1-ol;
 (2S)-1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]propan-2-ol;
 2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]ciclohexan-1-ol;
 55 (1S,2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]ciclohexan-1-ol;
 (3R,4S)-4-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]oxolan-3-ol;
 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-metilbutan-2-ol;
 [(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil)[3-(dimetilamino)-2-hidroxi]propil]amina;
 (2R)-2-ciclopropil-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]etan-1-ol;
 60 3-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2-metilbutan-2-ol;
 (2R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2-feniletan-1-ol;
 1-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol;
 (1S)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-1-feniletan-1-ol;
 ácido (3S)-4-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-3-hidroxibutanoico;
 65 4-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]tiolan-3-ol;
 (1R)-2-[(2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil]metil]amino]-1-feniletan-1-ol;

- 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-1-(piridin-3-il)etan-1-ol;
 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-1-(piridin-4-il)etan-1-ol;
 (2S)-2-ciclohexil-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]etan-1-ol;
 {4-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]oxan-4-il}metanol;
 5 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etan-1-ol;
 1-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]metil]ciclohexan-1-ol;
 (1R,2S)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]ciclopentan-1-ol;
 4-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]metil]-1-metilpiperidin-4-ol;
 (1R,2R)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]ciclohexan-1-ol;
 10 (1S,2S)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]ciclopentan-1-ol;
 (1R,2R)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]ciclopentan-1-ol;
 (2R,3S)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]butano-1,3-diol;
 (2S,3R)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]butano-1,3-diol;
 1-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]metil]ciclobutan-1-ol;
 15 ácido (3R)-4-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-3-hidroxi-butanoico;
 2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-2-etilpropano-1,3-diol;
 (2S)-2-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]amino]-2-feniletan-1-ol;
 1-[[{2,6-dimetoxi-4-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]fenil}metil]-4-hidroxipiperidin-4-carboxamida;
 N-(2-[[{2,6-dimetoxi-4-[[3-(3-metoxifenil)-2-metilfenil]metoxi]fenil}metil]amino}etil]acetamida);
 20 N-(2-[[4-[[3-(3-etoxifenil)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil]amino}etil]acetamida);
 N-(2-[[4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil]amino}etil]acetamida);
 [[4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-
 2-il]amina;
 N-(2-[[4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil]amino}etil]acetamida);
 25 [[4-[[3-(3-etoxifenil)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il]amina;
 [[4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-
 il)propan-2-il]amina;
 [[2,6-dimetoxi-4-((3-[[3-(metoximetoxi)fenil]-2-metilfenil]metoxi)fenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-
 il]amina);
 30 [[2,6-dimetoxi-4-((2-metil-3-[3-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]fenil)metoxi)fenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-
 il)propan-2-il]amina;
 [[4-[[3-[2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilfenil]metoxi]-2,6-dimetoxifenil]metil][2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-
 il)propan-2-il]amina;
 ácido (3S)-3-hidroxi-4-[[{5-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-2-il}metil]amino]butanoico; y
 35 N-(2-[[{3-cloro-4-[[2-metil-3-(tiofen-3-il)fenil]metoxi]fenil]metil]amino}etil]acetamida).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sales del mismo, en el que el Anillo A es:



40 o



45 10. Un compuesto, o sales del mismo, que se selecciona de entre:

- 2-(3,5-dimetoxi-4-[[piridin-2-ilmetil]amino]metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo;
 2-{4-[(ciclopropilamino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 2-{3,5-dimetoxi-4-[[3-metilpiperidin-1-il]metil]fenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 50 2-[3,5-dimetoxi-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[3,5-dimetoxi-4-(morfolin-4-ilmetil)fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-(3,5-dimetoxi-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo;
 2-(3,5-dimetoxi-4-[[piridin-4-ilmetil]amino]metil]fenoximetil)-6-fenilbenzonitrilo;
 55 2-[4-[[3-hidroxifenil]metil]amino]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-[[2-hidroxifenil]metil]amino]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-[[4-hidroxifenil]metil]amino]metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;

- 2-{4-[(ciclobutilamino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 2-{4-[(ciclopentilamino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 2-{4-[(ciclohexilamino)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil}-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[3,5-dimetoxi-4-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil}amino}metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 5 2-[3,5-dimetoxi-4-{{(propan-2-il)amino}metil}fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 N-[2-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}amino}etil]acetamida;
 2-[4-{{2-(dimetilamino)etil}amino}metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[3,5-dimetoxi-4-{{(2-metoxietil)amino}metil}fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{(2-hidroxietil)amino}metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 10 2-[4-{{1-(hidroximetil)ciclopentil}amino}metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{4-hidroxiciclohexil}amino}metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 3-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}amino]propanamida;
 2-[3,5-dimetoxi-4-{{(metilamino)metil}fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[3,5-dimetoxi-4-{{2-(piridin-2-il)etil}amino}metil]fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 15 2-[3,5-dimetoxi-4-{{(2-metilpirrolidin-1-il)metil}fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{(4-acetilpiperazin-1-il)metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[3,5-dimetoxi-4-{{(pirrolidin-1-il)metil}fenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{3-(hidroximetil)piperidin-1-il}metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 N-[(3S)-1-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}pirrolidin-3-il]acetamida;
 20 2-[4-(azetidín-1-il)metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{4-acetil-1,4-diazepan-1-il}metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{etil(piridin-4-il)metil}amino}metil]-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il}metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 2-[4-{{(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 25 2-[4-{{3-hidroxipiperidin-1-il}metil}-3,5-dimetoxifenoximetil]-6-fenilbenzonitrilo;
 ácido 1-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}piperidin-3-carboxílico;
 (2S)-1-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}pirrolidin-2-carboxamida;
 ácido (2S)-1-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}piperidin-2-carboxílico;
 ácido (3S)-4-{{4-[(2-ciano-3-fenilfenil)metoxi]-2,6-dimetoxifenil}metil}amino]-3-hidroxi-butanoico.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso como un medicamento.
- 40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociados a la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1 en donde dichas enfermedad o trastorno son una infección virológica o cáncer.