

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 327**

51 Int. Cl.:

C07C 275/42 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2014 PCT/US2014/044992**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15002918**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2014 E 14745007 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3016932**

54 Título: **Inhibidores de IDO**

30 Prioridad:

01.07.2013 US 201361841448 P

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

09.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARKWALDER, JAY A.;
SEITZ, STEVEN P.;
BALOG, JAMES AARON;
HUANG, AUDRIS;
MANDAL, SUNIL KUMAR;
WILLIAMS, DAVID K.;
HART, AMY C. y
DONNELL, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 719 327 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

Inhibidores de IDO

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y los compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, infecciones víricas y/o enfermedades autoinmunitarias.

Antecedentes de la invención

15 El triptófano es un aminoácido que es esencial para la proliferación y la supervivencia celular. Se requiere para la biosíntesis del neurotransmisor serotonina, la síntesis del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y es un componente importante en la respuesta del sistema inmunitario ("escape inmunitario") a los tumores. El agotamiento de los niveles de triptófano se asocia con efectos adversos sobre la proliferación y función de los linfocitos y disminución de la respuesta del sistema inmunitario.

20 La enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) se sobreexpresa en muchos tumores humanos. IDO cataliza la etapa inicial, que limita la velocidad, en la conversión de triptófano a N-formilquinurenina. Por otra parte, IDO está implicada en trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluidos los trastornos del estado de ánimo y otras enfermedades crónicas caracterizadas por la activación de IDO y la degradación del triptófano, tales como las infecciones víricas, por ejemplo, SIDA, enfermedad de Alzheimer, cánceres incluidos leucemia de linfocitos T y

25 cáncer de colon, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de los ojos tales como cataratas, infecciones bacterianas tales como la enfermedad de Lyme e infecciones estreptocócicas.

Por consiguiente, un agente que sea seguro y eficaz para inhibir la función de IDO sería una adición importante para el tratamiento de pacientes con enfermedades o afecciones afectadas por la actividad de la enzima.

30 S. Lancelotti et al., Current Medicinal Chemistry, 2011, vol. 18, n.º 15, p. 2205-2214 describe propiedades bioquímicas de la indolamina 2,3-dioxigenasa: Desde la estructura hasta el diseño óptimo de los inhibidores.

35 El documento WO 2008/058178 A1 describe N-Hidroxiamidinoheterociclos como moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, métodos de modulación o de inhibición de la actividad enzimática de IDO, y dichos compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de diversas afecciones médicas. La presente invención también proporciona los procesos y los intermediarios para preparar los compuestos de la presente invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los estereoisómeros de los mismos o los tautómeros de los mismos.

45 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la presente invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos.

50 Los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la actividad enzimática de la inhibición de IDO, tales como el cáncer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias y otras dolencias.

55 Los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden usarse en terapia.

60 Los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la actividad enzimática de IDO.

65 Los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, o en combinación con uno o más agentes diferentes.

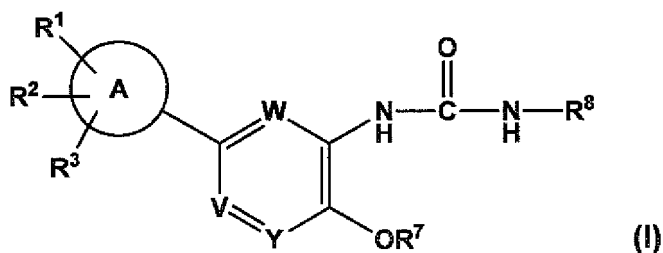
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

5

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



10

en donde:

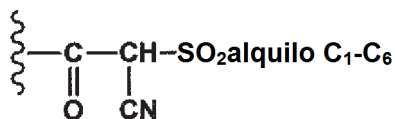
15

W es CR⁴,
 V es CR⁵, e
 Y es CR⁶ o N;



es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;
 R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R²⁰,

20



25

-CONHSO₂R²¹, -CONHCOOR²² o -SO₂NHCOR²³, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

30

R² y R³ son independientemente H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo, N(alquilo C₁-C₆)₂, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

35

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alcanoilo C₁-C₆, halo, CN, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquen-dienilo C₂-C₆, dihidroindenilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido u OH,

40

en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-3 grupos seleccionados entre halo, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano;

45

R⁷ es H, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo bicíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈

opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₅-C₈ opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-3 grupos seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alquinoxilo C₂-C₆(alquilo C₁-C₆)₀₋₁, halo, halo arilo sustituido, oxo, trihalo-alquilo C₁-C₆ u OR¹⁹,

5 en donde R¹⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R⁸ es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo C₁-C₆, R²⁴CO-, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₅-C₈ opcionalmente sustituido,

10 en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-2 grupos seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros, NH₂CO-, di-alquilamino C₁-C₆, aminosulfonilo, heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, azido o arilo;

15 R¹⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R²⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, CF₃, CF₂CF₃ o CH₂CF₃, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminos disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionio, ariltionio, arilalquiltionio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

20 R²¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminos disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionio, ariltionio, arilalquiltionio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

25 R²² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R²³ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R²⁴ es aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₆, aril-alquil(hidroxilo) C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminos disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionio, ariltionio, arilalquiltionio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance del primer aspecto en donde:

W es CR⁴;

V es CR⁵;

Y es CR⁶ o N;

55 R⁴ es H;

R⁵ es H; y

R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno-dienilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance del primer y segundo



aspectos en donde **A** es fenilo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de los aspectos mencionados previamente:

- 5 R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R²⁰ o -CONHSO₂R²¹;
 R² es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ y
 R³ es H o alcoxi C₁-C₆;
 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

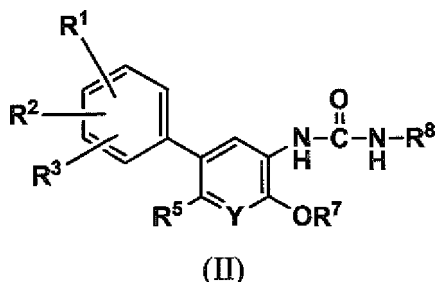
10 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de los aspectos mencionados previamente:

- 15 R⁷ es arilo, alquilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, cicloalquilarilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o aril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de los aspectos mencionados previamente:

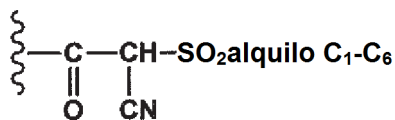
- 20 R⁸ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxiarilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-(alquil C₁-C₆)arilo, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcanóilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, di-alquilaminofenilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆,
 25 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un séptimo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II)



30 en donde:

- 35 Y es CR⁶ o N;
 R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo,



o



- 40 R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o CF₃, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanóilo, ariloxi, alcanóiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanóilamino, aroilamino, aralcanóilamino, alcanóilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanóilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo,
- 45

arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

R³ es H, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

R⁴ es H;

R⁵ es H;

R⁶ es H, arilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril-alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alqueno-dieno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

R⁷ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C₃-C₈, 2,2-dialquildihidrobenzofuranilo C₁-C₆, alquil(aril) C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₂-C₆(alquil C₁-C₆)arilo, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcocarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆(alquil C₁-C₆)arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcanoilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, dialquilaminoarilo C₁-C₆, dihidroindenilo, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alquileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

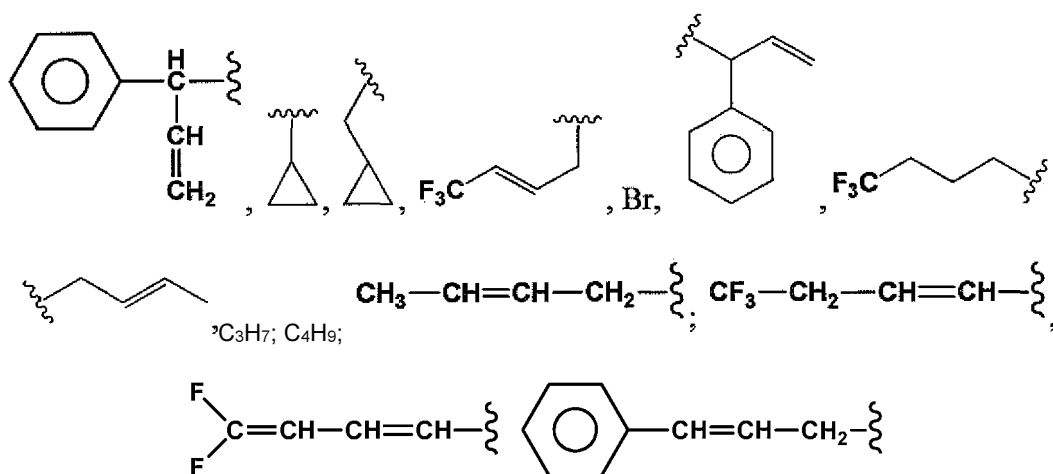
y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance del séptimo aspecto en donde:

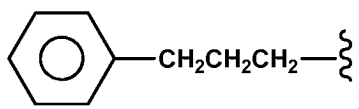
R⁴ es H;

R⁵ es H; y

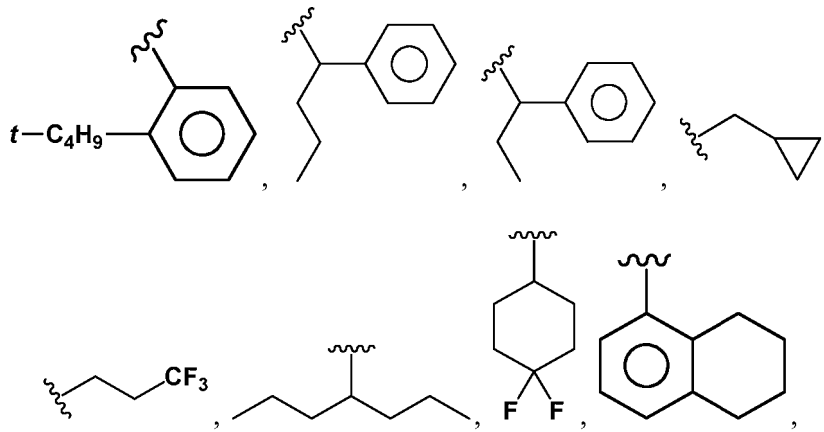
R⁶ es



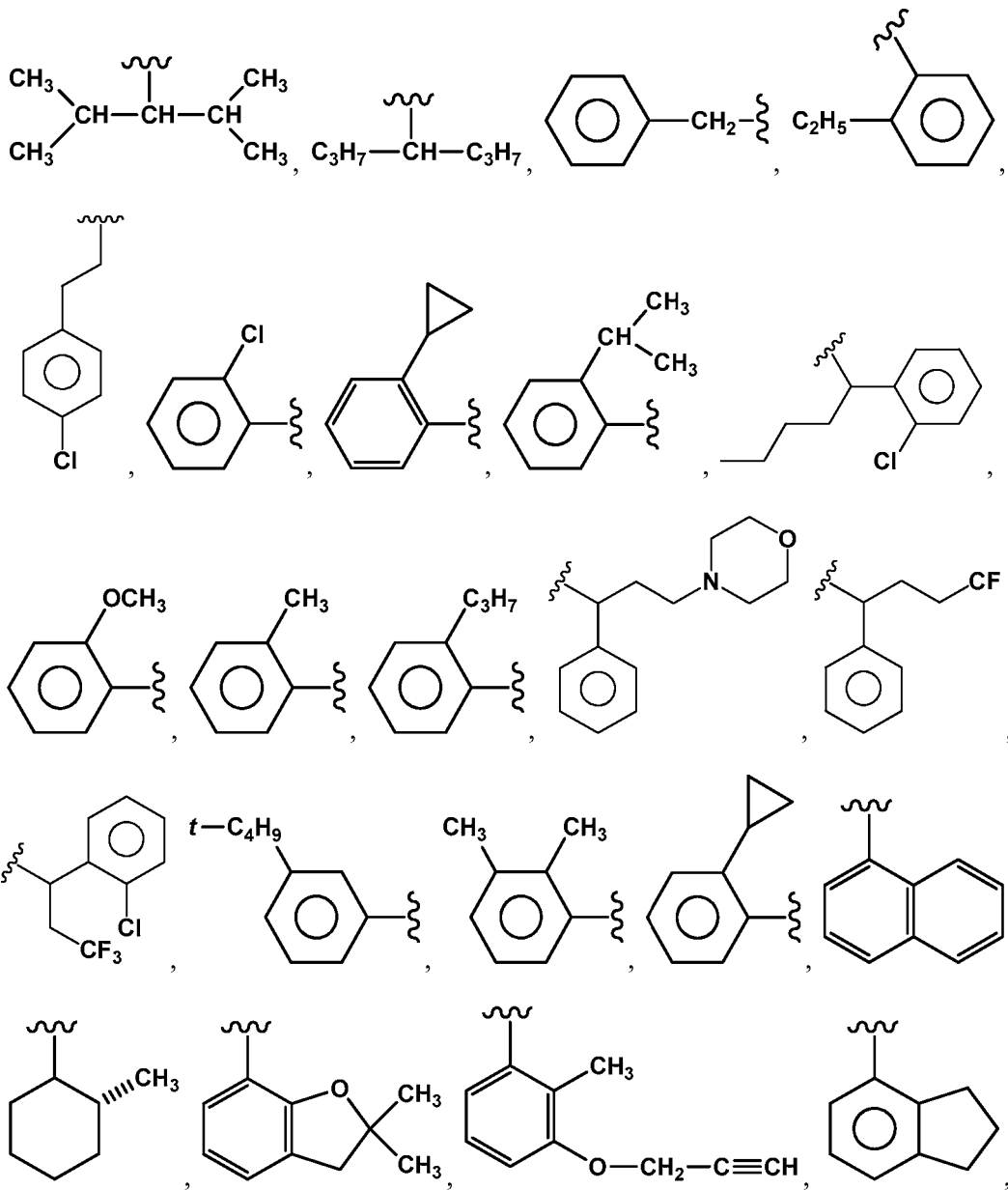
o

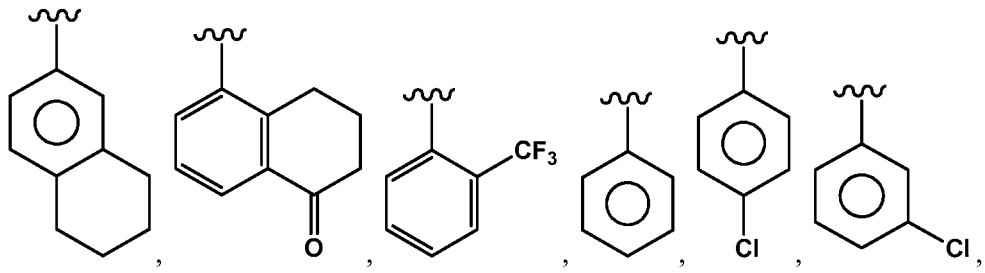


R⁷ es

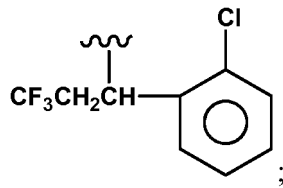


5 C₃H₇,



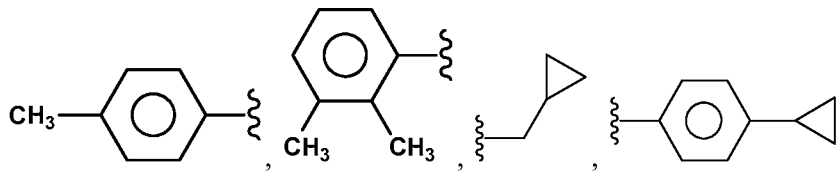


5 o



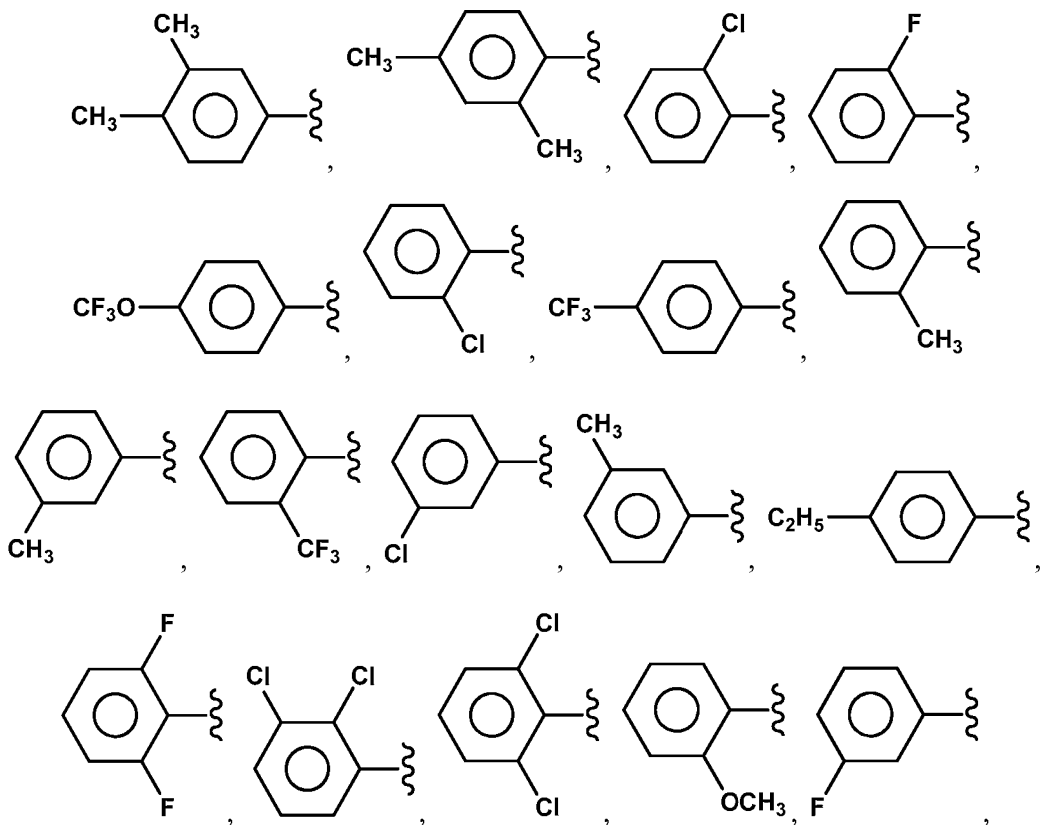
10 y

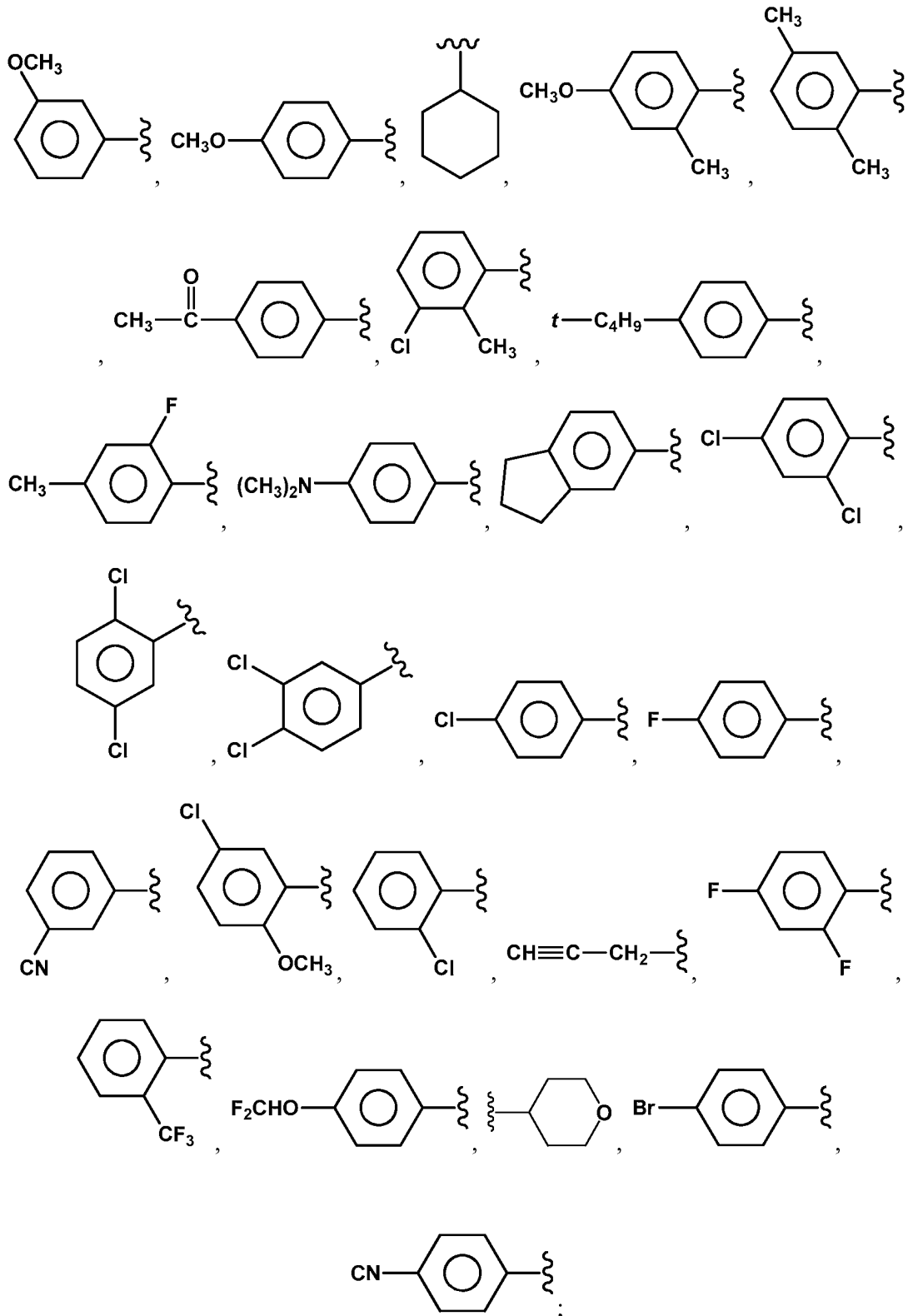
R⁸ es



15

CH₃, C₃H₇, *t*-C₄H₉,





o

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance del séptimo aspecto en donde:

- 5 R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo;
 R² es H, Cl, F, OH o CH₃O; y

R³ es H o CH₃O;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

10 En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI50 de IDO humana ≤ 250 nM.

En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI50 de IDO humana ≤ 50 nM.

15 En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI50 de IDO humana ≤ 20 nM.

En otra realización, los compuestos de la invención tienen valores de CI50 de IDO humana ≤ 10 nM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende uno o más compuestos de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, o un solvato de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, o un solvato de los mismos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, o un solvato de los mismos.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, o un solvato de los mismos.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero de los mismos, un tautómero de los mismos, o un solvato de los mismos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona uno o más compuestos de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un tautómero de los mismos, o un estereoisómero de los mismos para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diversos tipos de cáncer, infecciones víricas y/o enfermedades autoinmunitarias. El método comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un estereoisómero de los mismos o un tautómero de los mismos, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, tal como un agente quimioterapéutico o un inhibidor de la transducción de señales.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero de los mismos o un tautómero de los mismos, para su uso en terapia.

55 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo, y agente(s) terapéutico(s) para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

60 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo, y agente(s) terapéutico(s) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o en la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la actividad enzimática de IDO.

65 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece o que es susceptible a una afección médica que es sensible a la

actividad enzimática de IDO. Se puede tratar una serie de afecciones médicas. El método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o un tautómero del mismo. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar o

5 prevenir infecciones víricas, enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer) y enfermedades autoinmunitarias.

III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir cualquier

10 enfermedad o afección que sea sensible a la actividad enzimática de IDO. Éstas incluyen infecciones víricas y de otro tipo (por ejemplo, infecciones de la piel, infecciones GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genitourinarias, infecciones sistémicas), enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer) y enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus). Los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden administrarse a animales, preferentemente mamíferos (por ejemplo, animales domesticados, gatos, perros, ratones,

15 ratas) y más preferentemente seres humanos. Se puede usar cualquier método de administración para suministrar el compuesto o la composición farmacéutica al paciente. En determinadas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral. En otras realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía parenteral.

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). El término "modular" se refiere a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de modulación de IDO poniendo en contacto la enzima con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de

20 IDO. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de IDO en una célula o en un individuo que necesita la modulación de la enzima mediante la administración de una cantidad moduladora (por ejemplo, inhibidora) de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de IDO en una célula o en un individuo que necesita la modulación de la enzima mediante la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención.

30

Los métodos de inhibición de la degradación del triptófano en un sistema que contiene células que expresan IDO, tal como un tejido, un organismo vivo o un cultivo celular se describen en el presente documento. Los métodos de alteración (por ejemplo, de aumento) de los niveles de triptófano extracelular en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de composición proporcionado en el presente documento se describen en el presente documento. Los métodos para medir los niveles de triptófano y la degradación del triptófano son rutinarios en la técnica.

35

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto o composición citada en el presente documento para su uso en métodos de inhibición de la inmunosupresión, tales como la inmunosupresión mediada por IDO en un paciente, administrando al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado con, por ejemplo, cánceres, crecimiento tumoral, metástasis,

40 infección viral y replicación viral.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para su uso en los métodos de tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o la expresión, incluida la actividad anormal y/o la sobreexpresión, de IDO en un individuo (*por ejemplo*, paciente) administrando al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada con la expresión o la actividad de la enzima IDO, tal como sobreexpresión o actividad anormal. Una enfermedad asociada a IDO también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, mejorar o curar modulando la actividad enzimática. Ejemplos de enfermedades asociadas a IDO incluyen cáncer, infecciones víricas tales como infección por VIH, infección por VHC, la depresión, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, traumatismo, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo al trasplante de órganos), y enfermedades autoinmunitarias como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, inflamación alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus eritematoso

50

55

60 sistémico.

Como se usa en el presente documento, el término "célula" pretende referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra tisular extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

65

Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima IDO con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene IDO, así como, por ejemplo, introduciendo un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima IDO.

La expresión "inhibidor de IDO" se refiere a un agente capaz de inhibir la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y así revertir la inmunosupresión mediada por IDO. El inhibidor de IDO puede inhibir IDO1 y/o IDO2 (INDOL1). Un inhibidor de IDO puede ser un inhibidor de IDO reversible o irreversible. "Un inhibidor de IDO reversible" es un compuesto que inhibe de manera reversible la actividad de la enzima IDO en el sitio catalítico o en un sitio no catalítico y "un inhibidor de IDO irreversible" es un compuesto que destruye irreversiblemente la actividad de la enzima IDO formando un enlace covalente con el enzima.

Los tipos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, cánceres de cerebro, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovarios, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de próstata, cánceres de colon, cánceres de sangre, cánceres de pulmón y cánceres de huesos. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tiroides medular, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma del parénquima de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de la presente invención para uso en un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria proporcionando a un paciente que lo necesite un compuesto o composición de la presente invención. Ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, enfermedades del colágeno como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Sharp, síndrome CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (granulomatosis de Wegener) y síndrome de Sjögren, enfermedades renales tales como el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progreso rápido y glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, enfermedades endocrinas tales como diabetes de tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria - candidiasis - distrofia ectodérmica (APECED), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad de Morbus Addison idiopática, hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampoloso, herpes gestacional, epidermolísis bullosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1, hepatitis autoinmunitaria tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer), síndrome del hombre rígido, degeneración cerebelar, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre tales como la anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas como SIDA, malaria y enfermedad de Chagas.

Uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales tales como, por ejemplo, agentes antiviricos, agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citocinas (por ejemplo, IL2 y GM-CSF), y/o inhibidores de tirosina cinasa se pueden usar opcionalmente en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con IDO. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes se pueden administrar de manera simultánea o de manera secuencial como formas de dosificación separadas.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluidos, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CYTOXAN®), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

En el tratamiento del melanoma, los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la

presente invención incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC, temozolomida, YERVOY™ o Nivolumab. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citocinas tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento del melanoma.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con terapia de vacunas en el tratamiento del melanoma. Las vacunas antimelanoma son, en cierto modo, similares a las vacunas antivirales que se usan para prevenir enfermedades causadas por virus tales como la poliomielitis, el sarampión y las paperas. Se pueden inyectar células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos en un paciente para estimular el sistema inmunitario del cuerpo y destruir las células de melanoma.

Los melanomas que se limitan a los brazos o piernas también pueden tratarse con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos de la invención, utilizando una técnica de perfusión aislada hipertérmica de extremidad. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad afectada del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta la extremidad, proporcionando así altas dosis al área del tumor sin exponer a los órganos internos a estas dosis que de otro modo podrían causar severos efectos secundarios. Por lo general, el líquido se calienta de 102 ° a 104 ° F. El melfalán es el medicamento que se usa con más frecuencia en este procedimiento de quimioterapia. Este se puede administrar con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos adecuados incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (que incluyen, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos adecuados incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, lincocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxicomformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, relaxafina y droloxafina.

También son adecuados agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Otro(s) agente(s) anticanceroso(s) incluye(n) agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4, 4-1BB y PD-1 o anticuerpos contra citocinas (IL-10 o TGF- β).

Otros agentes anticancerosos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunitarias tales como antagonistas a receptores de quimiocinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

Otros agentes anticancerosos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o transferencia adoptiva de linfocitos T.

Las vacunas anticancerosas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir opcionalmente al menos un inhibidor de la transducción de señales (STI). Un "inhibidor de la transducción de señales" es un agente que inhibe selectivamente uno o más pasos vitales en las vías de señalización, en la función normal de las células cancerosas, lo que lleva a la apoptosis. Los STI adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa: (i) inhibidores de la quinasa bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasas (IRESSA®, SSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein et al., *Clin. Cancer Res.*, 1: 1311-1318 (1995)], y Abengix: ABX-EGF); (iii) inhibidores del receptor her-2/neu tales como los inhibidores de la farnesil transferasa (FTI), tal como, por ejemplo, L-744,832 (Kohl et al., *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) inhibidores de las quinasas de la familia Akt o la vía de Akt, tales como, por ejemplo, rapamicina (véase, por ejemplo, Sekulic et al., *Cancer Res.*, 60: 3504-3513 (2000)); (v) inhibidores de la quinasa del ciclo celular tales como, por ejemplo, flavopiridol y UCN-01 (véase, por ejemplo, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); y (vi) inhibidores de fosfatidil inositol quinasa tales como, por ejemplo, LY294002 (véase, por ejemplo, Vlahos et al., *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)). Como alternativa, al menos un STI y al menos un inhibidor de IDO pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. En una realización específica de la presente

invención, al menos un inhibidor de IDO y al menos un STI pueden administrarse al paciente de forma simultánea o secuencial. En otras palabras, al menos un inhibidor de IDO puede administrarse primero, al menos un STI puede administrarse primero, o al menos un inhibidor de IDO y al menos un STI pueden administrarse al mismo tiempo. Adicionalmente, cuando se usa más de un inhibidor de IDO y/o STI, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección viral crónica en un paciente que comprende al menos un inhibidor de IDO, opcionalmente, al menos un fármaco quimioterapéutico y, opcionalmente, al menos un agente antiviral, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos un inhibidor de IDO de la presente invención además de al menos un inhibidor de IDO establecido (conocido). En una realización específica, al menos uno de los inhibidores de IDO de la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmulas (I) y (II).

También se proporciona la anterior composición farmacéutica para su uso en un método para tratar una infección vírica crónica en un paciente administrando una cantidad eficaz de la composición farmacéutica anterior.

Al menos un inhibidor de IDO y al menos un agente quimioterapéutico pueden administrarse al paciente de forma simultánea o secuencial. En otras palabras, al menos un inhibidor de IDO puede administrarse primero, al menos un agente quimioterapéutico puede administrarse primero, o al menos un inhibidor de IDO y al menos un STI pueden administrarse al mismo tiempo. Adicionalmente, cuando se usa más de un inhibidor de IDO y/o agente quimioterapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden. De manera similar, cualquier agente antiviral o STI también puede administrarse en cualquier momento en comparación con la administración de un inhibidor de IDO.

Las infecciones víricas crónicas que pueden tratarse con el presente tratamiento combinatorio incluyen, pero sin limitación, enfermedades causadas por: virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (HSV), virus Epstein Barr (EBV), virus varicela zóster, virus coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De forma destacable, las infecciones parasitarias (por ejemplo, la malaria) también pueden tratarse mediante los métodos anteriores en los que se agregan opcionalmente compuestos conocidos para tratar las afecciones parasitarias en lugar de los agentes antiviricos.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de IDO de la presente invención pueden administrarse a un paciente para prevenir la reestenosis arterial, tal como después de endoscopia con balón o colocación de un stent. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende además al menos un taxano (por ejemplo, paclitaxel (Taxol); véase, por ejemplo, Scheller et al., *Circulation*, 110:810-814 (2004)).

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI), Inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

Ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis (POM) -PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-I0652; emtricitabina [(-) - FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitideno); DAPD, ((-) - beta-D) -2,6-diamino-purina dioxolano; y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto de Yissum N.º 11607.

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades mencionadas en el presente documento que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, como será evidente fácilmente para los expertos en la materia. Las instrucciones, ya sea como hojas sueltas o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de forma sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una forma de

dosificación única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación múltiples o únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluidas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos tal como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o radioterapia). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso todavía se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la Fórmula I, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y a la práctica farmacéutica convencional.

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

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, excipiente, adyuvante de fabricación (p.ej., lubricante, talco magnesio, estearato de calcio o zinc, o ácido estérico), o material encapsulante solvente, implicado en portar o transportar el compuesto objeto de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L. V. Jr. et al. "Remington:

The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22ª Edición (2012), Pharmaceutical Press.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, lo más preferente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg por día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente anticanceroso u otro material farmacéuticamente activo.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin que sean tóxicos para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, oral, intravenosa, intracerebroventriculares y subcutáneas de los

compuestos de la presente invención para un paciente oscilarán entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

5 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinados aspectos de la invención, la dosificación es una administración por día.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

10 Definiciones

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.

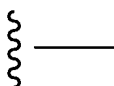
15 A menos que se indique de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

20 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención.

25 Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

45 Cuando un sustituyente se indica como "opcionalmente sustituido", los sustituyentes se seleccionan entre, por ejemplo, sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo -SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo -CONH₂, carbamilo sustituido, por ejemplo -CONH₂alquilo, -CONH₂arilo, -CONH₂arilalquilo o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares y heterociclilo sustituido, a menos que se defina lo contrario.

55 Por razones de claridad y de acuerdo con la convención estándar en la técnica, el símbolo



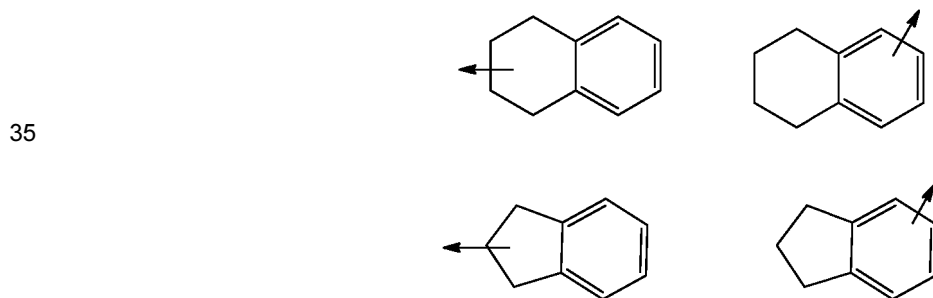
se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al corazón/núcleo de la estructura

60 Adicionalmente, por razones de claridad, en donde un sustituyente tiene un guion (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono.

Adicionalmente, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH_3) conectado al enlace.

- 5 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_4\text{-C}_6$ " representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).
- 10 El término "alqueno" representa un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.
- 15 El término "alquino" representa un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ " contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquino representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.
- 20 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "C₁₋₆ alcoxi" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

- 25 El término "arilo", solo o como parte de un resto más largo, tal como "aralquilo", "aralcoxi" o ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen un total de cinco a 15 miembros del anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. En determinadas realizaciones de la invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero sin limitarse a, fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahidronaftilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un residuo de alquilo unido a un anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes incluyen bencilo, fenetilo y similares. Los arilos condensados pueden estar conectados a otro grupo en una posición adecuada en el anillo de cicloalquilo o el anillo aromático. Por ejemplo:



- 40 Las líneas con flechas dibujadas desde el sistema de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuado.

- 45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Cicloalquilo C_{3-6} pretende incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno ciclados. Cicloalqueno C_{4-6} pretende incluir grupos cicloalqueno C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

- 50 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo carbazol del compuesto.

- 55 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituido con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de

átomos de carbono especificado, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros estable o heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, después, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros i un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, después, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo"

5 signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidadoses *decir*, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

10 Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (*es decir*, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los
15 sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un heterociclilo o heterociclilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo carbazol del compuesto.

20 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en donde n=0-4 y m=0-4) y similares.

25 La expresión "grupo de extracción de electrones" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo la densidad electrónica hacia sí mismo y alejándola de otros átomos unidos. Los ejemplos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alquenoilo, alquinilo, OH, C(O)alquilo, CO₂H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Ejemplos preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂ y heteroarilo. Ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación,
30 CF₃ y CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y alcoxycarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tales como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

50 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

55 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

60 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones
65 den como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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 criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª Edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y
- f) Rautio, J (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *en sí mismos*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas.

Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo *por sí mismo* o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (2ª edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ª

edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos a tratar por los métodos de la presente invención. Tales organismos, incluyen preferentemente, pero sin limitación, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y los más preferentemente se refiere a seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa qué cantidad de un fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico. Adicionalmente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulte en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o mejorar un síntoma de la misma.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, haciendo la composición especialmente adecuado para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} y similares.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se consideran farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

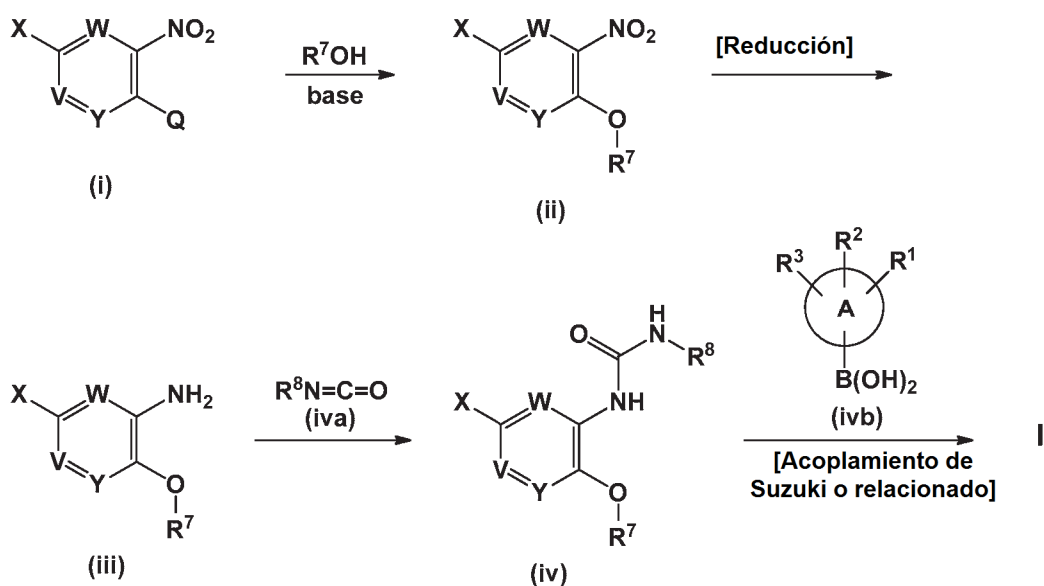
VI. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos, tales como aquellos ilustrados en los siguientes Esquemas utilizando transformaciones químicas conocidas para los expertos en la materia. Disolventes, las temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Estos Esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para fabricar los compuestos desvelados en el presente documento. Los diferentes métodos pueden ser evidentes para los expertos en la materia. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa u orden para dar el compuesto o los compuestos deseados. Además, la representación de las reacciones en estos Esquemas como pasos discretos no impide que se realicen en tándem, ya sea etapas múltiples telescópicas en el mismo recipiente de reacción o realizando etapas múltiples sin purificar o caracterizar el intermedio o intermedios. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos a continuación, pueden modificarse usando química convencional bien conocida para los expertos en la materia. Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

- Las referencias a muchas de estas transformaciones químicas empleadas en el presente documento pueden encontrarse en Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley-Interscience, Nueva York (2001), u otros textos convencionales sobre el tema de la química orgánica sintética. Determinadas transformaciones pueden requerir que los grupos funcionales reactivos estén enmascarados mediante un grupo o grupos protectores. Una referencia conveniente que proporciona condiciones para la introducción, retirada y susceptibilidad relativa a las condiciones de reacción de estos grupos es Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).
- Con referencia al Esquema 1 a continuación, los compuestos (i) donde X es Cl, Br o I, y Q es un halógeno están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando transformaciones estándar conocidas por los expertos en la técnica de química orgánica/medicinal. El tratamiento de un alcohol o fenol R^7OH y una base de fuerza adecuada para desprotonarlo, idealmente en un disolvente como THF, DMF, NMP seguido de (i), proporciona aductos (ii). Dependiendo de los requisitos estéricos y del grado de nucleofilicidad del alcóxido, puede requerirse calentamiento. Las bases adecuadas para alcoholes incluyen, pero sin limitación, hidruro sódico, dialquilamidas de metales alcalinos y las hexametildisilazidas y organometálicos relacionados, tales como los reactivos de Grignard o alquil-litio. Normalmente, los fenoles se desprotonan con bases como el carbonato sódico o potásico. La reducción del grupo nitro en los compuestos (ii) para producir anilinas (iii) puede efectuarse por diversos medios, incluida la hidrogenación catalítica y la disolución de las reducciones de metales en sus diversas formas. Véase House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, Segunda edición, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, publ. (1972). Un método preferido para realizar esta reducción sin retirar el sustituyente halógeno X implica agitar una solución de (ii) en un disolvente alcohólico húmedo con un ácido como el cloruro de amonio y el zinc finamente dividido. El tratamiento de anilinas (iii) con un isocianato $R^8N=C=O$ (iva), proporciona compuestos de urea (iv). Normalmente, esta reacción se realiza en un disolvente, tal como THF a una temperatura entre ambiente y el punto de ebullición del disolvente. El acoplamiento de (iv) con ácidos arilborónicos (ivb), preferentemente en las condiciones de Suzuki (véase Kotha, S. et al., *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)) proporciona los compuestos de la invención I. Normalmente, esta reacción se realiza calentando el haluro y el éster o ácido borónico de entre aproximadamente 90 °C a aproximadamente 98 °C con una base, tal como fosfato sódico o potásico tribásico acuoso o carbonato sódico o potásico en un disolvente, tal como dioxano, DMF, THF, o NMP usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o $Cl_2Pd(dppf)$. Muchas variaciones en esta reacción que implican el uso de diferentes temperaturas, disolventes, bases, condiciones anhidras, catalizadores, derivados de boronato y sustitutos de haluro, tales como los triflatos son conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica/medicinal. Recientemente, se han notificado condiciones leves para el acoplamiento de los derivados sensibles del ácido borónico. Véase Kinzel, T. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 132(40):14073-14075 (2010). Las reacciones de acoplamiento relacionadas para la conversión de (iv) y otros intermedios de haluro de arilo descritos en los Esquemas posteriores en los compuestos de la invención incluyen las reacciones de acoplamiento de Heck (olefina) (*J. Am. Chem. Soc.*, 96(4):1133-1136 (1974)), Stille (organoestannano) (*Synthesis*, 803-815 (1992)), Sonogashira (acetileno) (Sonogashira, K. et al., *Tetrahedron Lett.*, 16(50):4467-4470 (1975)) y Negishi (organozinc) (*Aldrichimica Acta*, 38(3):71-78 (2005)).

40

Esquema 1

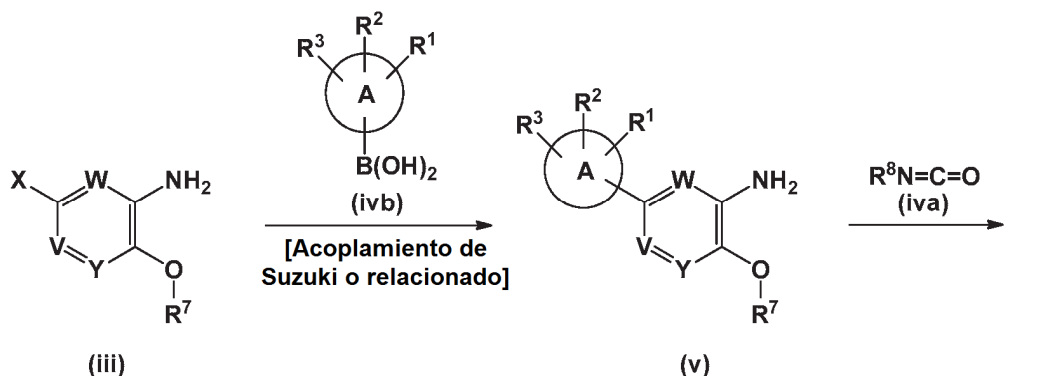


El Esquema 2 describe una preparación de compuestos de la invención I similar a la del Esquema 1 pero con las

transformaciones realizadas en un orden diferente. En este Esquema, el acoplamiento de Suzuki o relacionado se realiza en el intermedio (iii) para producir anilina (v) que se derivatiza por reacción de un isocianato (iva) para producir compuestos de fórmula I.

5

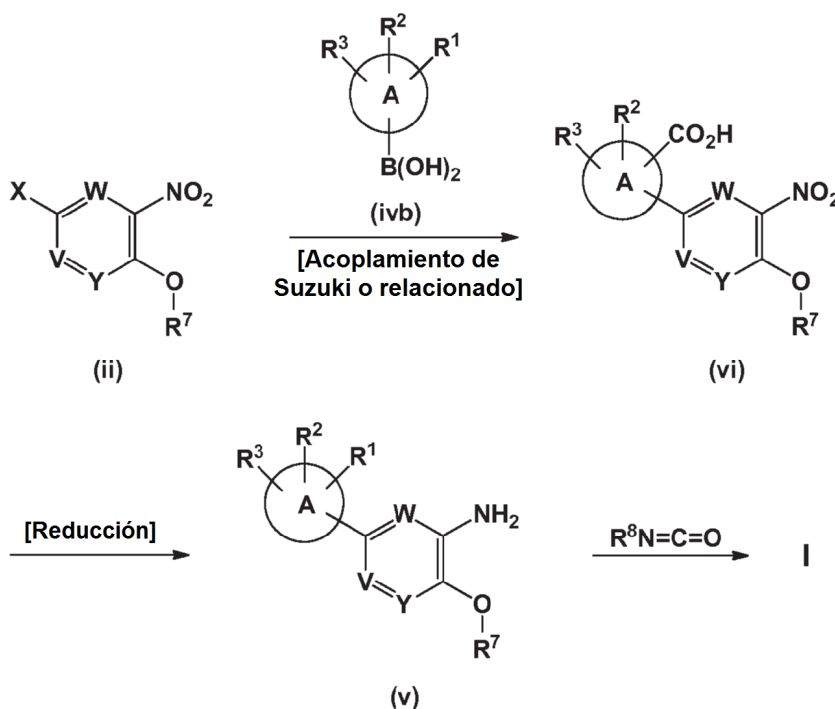
Esquema 2



10

El Esquema 3 ilustra una ruta a los compuestos de la fórmula I en la que el acoplamiento de Suzuki o relacionado, se realiza en intermedios (ii) para producir los intermedios (vi). La reducción en las condiciones descritas anteriormente proporciona anilinas (v) que reaccionan con los isocianatos para producir compuestos de fórmula I.

Esquema 3



15

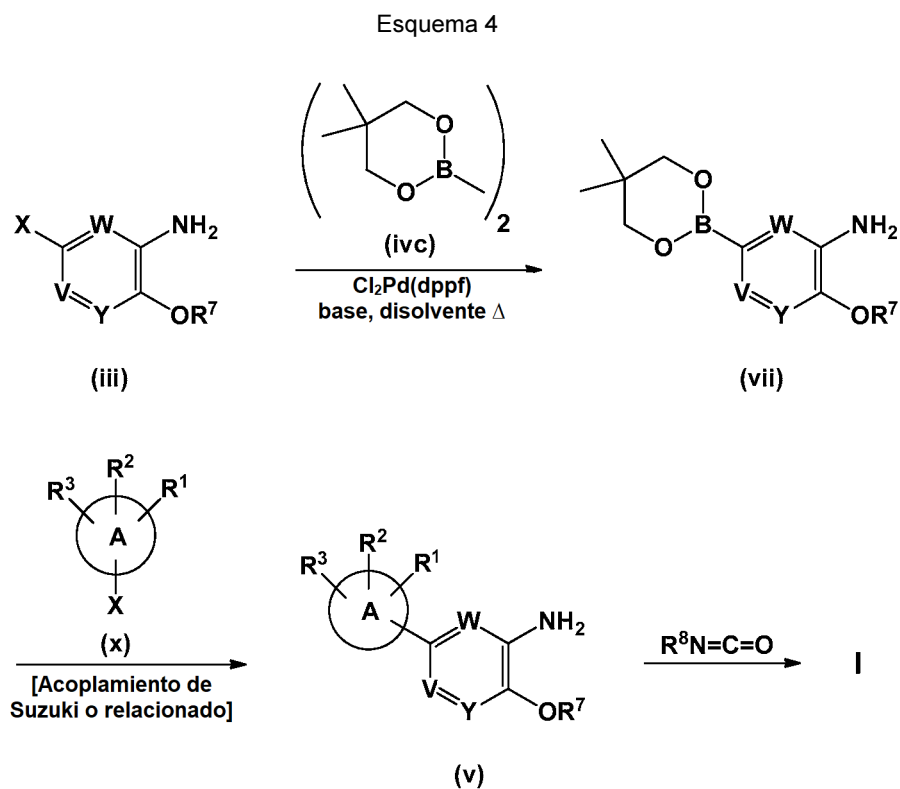
El Esquema 4 ilustra un método adecuado para la preparación de compuestos de la invención para los cuales el



20

ácido/éster borónico o derivados relacionados del grupo no experimentan fácilmente reacciones de acoplamiento o no están disponibles en el mercado o no son fácilmente accesibles. Los derivados (iii) pueden acoplarse con dímeros de éster boronato, tales como bis(neopentilglicolato)diboro (ivc) por calentamiento en un disolvente como DMSO, dioxano, tolueno o DMF en presencia de una base, tal como acetato de potasio y un catalizador, tal como Cl₂Pd(dppf) para dar ésteres boronato de arilo (VIIa). Estos ésteres pueden someterse a acoplamientos de Suzuki o relacionados como se describe anteriormente, para proporcionar los intermedios (v). La funcionalización como se indica anteriormente mediante el tratamiento con R⁸N=C=O proporciona compuestos de

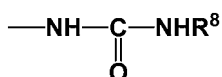
fórmula I.



5

En el Esquema 5 el orden de las etapas de síntesis se cambia a partir del que se muestra en el Esquema 4. Por consiguiente, los ésteres de aril boronato (vii) se funcionalizan por tratamiento con R⁸N=C=O para dar las ureas (ix). Como alternativa, (ix) podría prepararse mediante las condiciones que se muestran en el Esquema 4 (iv), o algún otro intermedio que tenga un sustituyente de urea

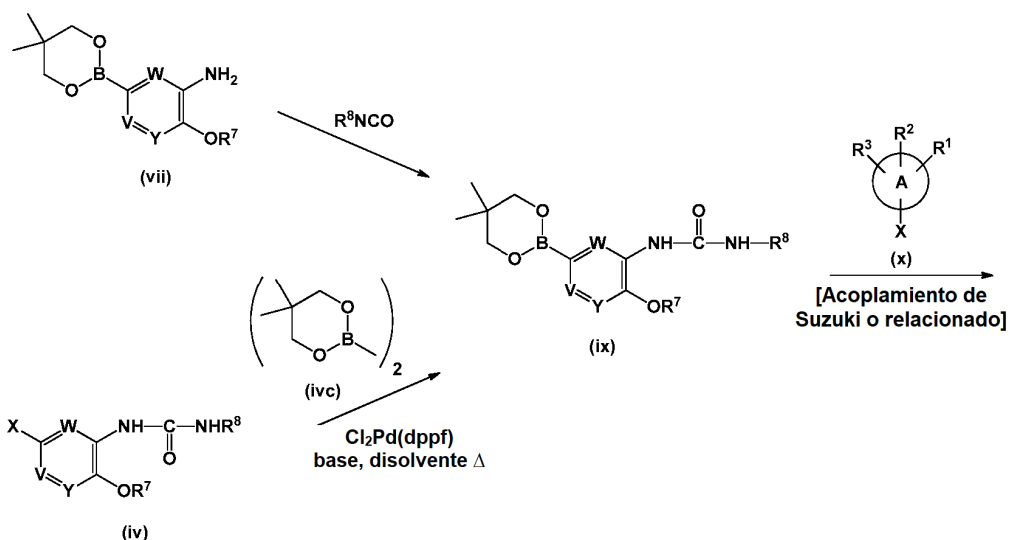
10



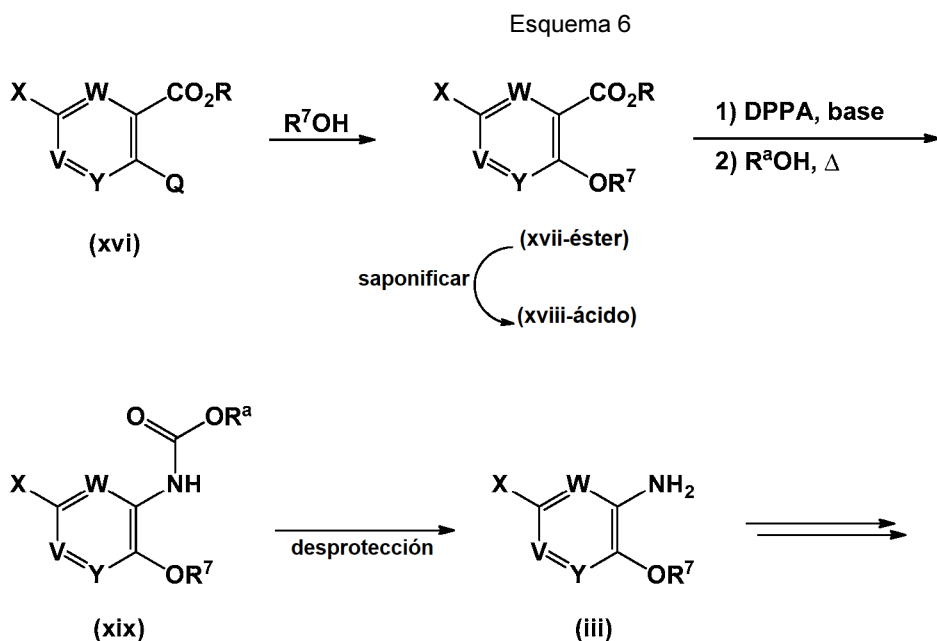
15

Estos derivados se someten a reacciones de acoplamiento de Suzuki o relacionados para proporcionar los compuestos de fórmula I.

Esquema 5



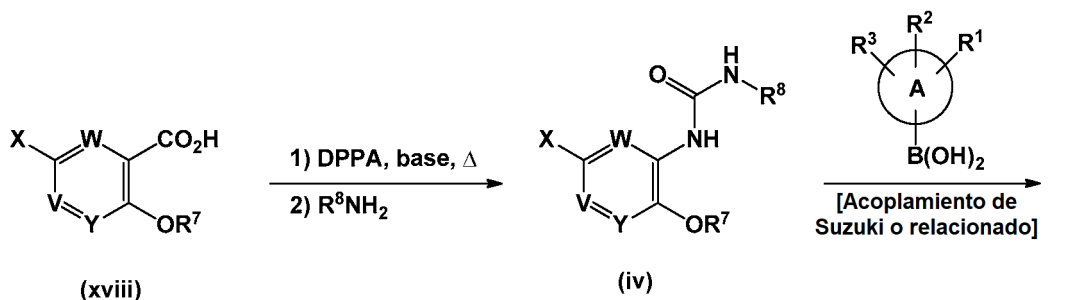
El Esquema 6 describe un método adicional para la preparación de compuestos de fórmula I. El tratamiento de un alcohol o fenol R^7OH y una base de fuerza adecuada para desprotonarlo, idealmente en un solvente como DMF o NMP seguido de calentamiento con un ácido o éster (xvi), proporciona aductos (xvii) o (xviii). Las bases adecuadas para alcoholes incluyen, pero no se limitan a, hidruro sódico y organometálicos, tales como los reactivos de Grignard o alquililitio. Normalmente, los fenoles se desprotonan con bases como el carbonato sódico o potásico. Los ésteres (xvii) pueden convertirse a los ácidos carboxílicos (xviii) correspondientes en diversas condiciones familiares para aquellos expertos habituales en la materia. En general, esto se efectúa usando un hidróxido de metal alcalino (MOH) en solución acuosa, preferentemente con un codisolvente orgánico, tal como metanol o THF. Los ácidos carboxílicos (xviii) pueden convertirse (mediante tratamiento con DPPA y una base de amina terciaria) en azidas de acilo que se reordenan (reordenación de Curtius) al calentar para formar isocianatos que pueden ser atrapados por los alcoholes R^aOH para suministrar carbamatos (xix). Muchas variaciones en el reordenamiento de Curtius son familiares para aquellos expertos en la materia de química orgánica/medicinal que tienen utilidad para la transformación de ácidos carboxílicos, tales como (xviii) en carbamatos (xix) o las aminas relacionadas (iii). La transformación de carbamatos (xix) en las aminas (iii) correspondientes se efectúa de una manera que depende de la naturaleza del grupo R^a . Normalmente, se usan condiciones ácidas (HCl ~4 M en dioxano o ~1:1 de TFA- CH_2Cl_2) para carbamatos ácido-lábiles ($R^a = t-Bu$). Los carbamatos bencílicos generalmente se escinden a las anilinas correspondientes por exposición a gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, tal como Pd o Pt o por hidrogenólisis de transferencia de fase. (*Synthesis*, 685 (1976)). Los métodos para la transformación de aminas (iii) en compuestos de fórmula I se describen en los otros Esquemas.



El Esquema 7 describe una preparación de compuestos de la invención I similar a la del Esquema 6 en el que el ácido intermedio (xviii) se intercepta por una amina R^8NH_2 para generar un intermedio de urea (iv). El intermedio (iv) se transforma adicionalmente usando el Suzuki o el acoplamiento relacionado en compuestos de fórmula I.

5

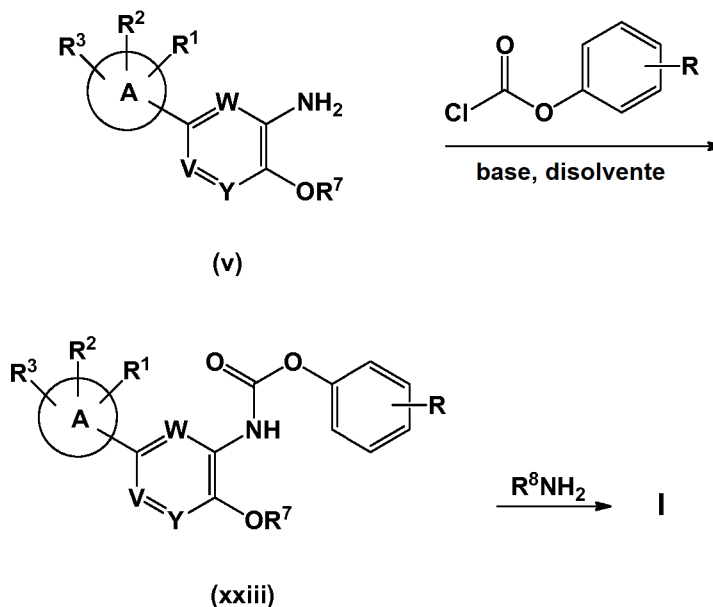
Esquema 7



- 10 Los Intermedios (v) son útiles para preparación de compuestos adicionales de la invención como se muestra en el Esquema 8. El tratamiento con un derivado de cloroformiato de fenilo y una base adecuada, generalmente en un disolvente como el diclorometano, proporciona derivados de carbamato de fenilo (xxiii). Cuando se requiere mayor reactividad que la disponible con derivados de cloroformiato de fenilo ($R = H$), se pueden emplear los carbamatos relacionados donde R es un sustituyente que retira electrones, como un grupo *p*-nitro. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, piridinas y aminas terciarias alifáticas. Estos derivados pueden aislarse o usarse en la siguiente reacción sin aislamiento. En cualquier caso, reaccionan con las aminas R^8NH_2 para dar compuestos de fórmula I.
- 15

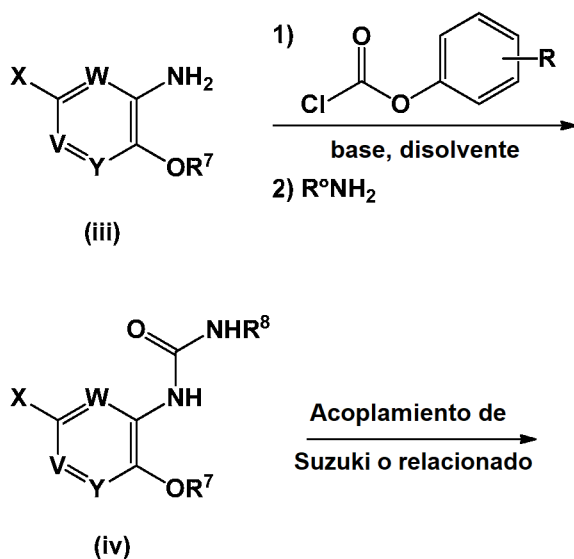
Esquema 8

20



- En el esquema 9, un intermedio de anilina anterior (iii) se convierte en el correspondiente derivado de urea (iv) mediante el método que se muestra en el Esquema 8. Las reacciones de acoplamiento de Suzuki o relacionadas sirven para transformar este intermedio en compuestos de fórmula I.
- 25

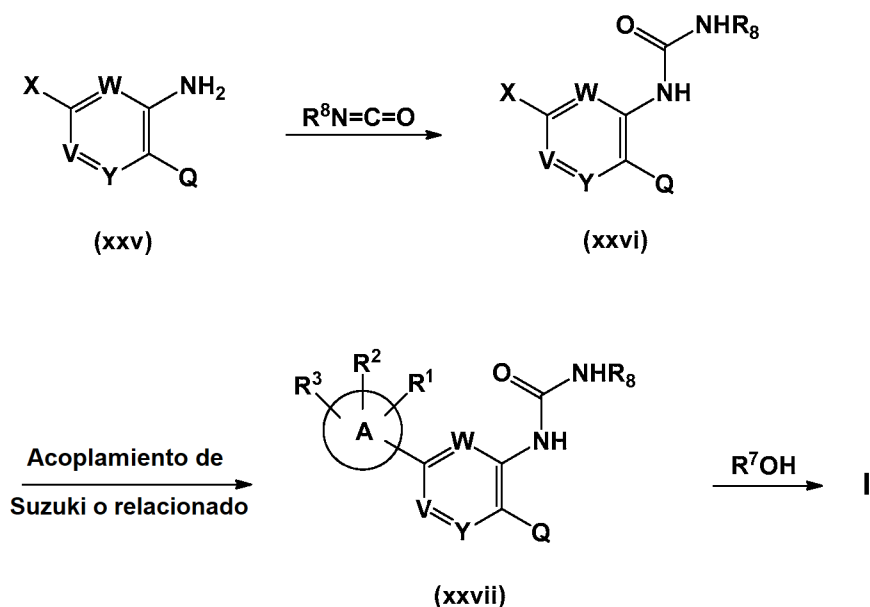
Esquema 9



El esquema 10 describe una preparación de compuestos de la invención a partir de dibromoanilina o dihaloheterociclos relacionados (xxv). La introducción del grupo R⁸NHC=ONH se logra como en los Esquemas anteriores para proporcionar dibromourea (xxvi). Este intermedio puede someterse a acoplamiento de Suzuki o relacionado en el bromuro menos impedido para proporcionar el intermedio (xxvii). Por último, el tratamiento con alcohol o fenol R⁷OH, preferentemente usando las condiciones de Buchwald, (Buchwald, Stephen L. *J. Org. Chem.* 2012, 77(5), 2543 y referencias de los mismos) proporcionó los compuestos de fórmula I.

5

Esquema 10



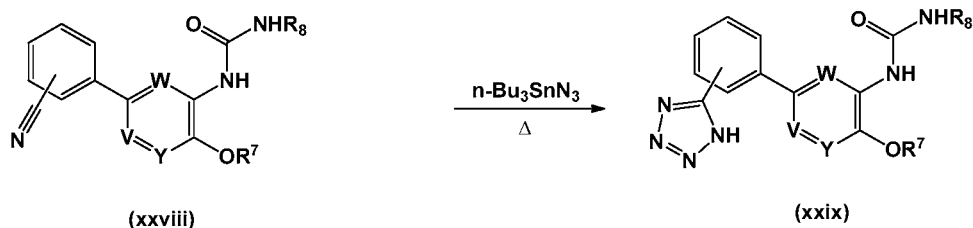
15

Los intermedios preparados en los Esquemas anteriores pueden necesitar una elaboración adicional para convertirse en compuestos de la invención. Ejemplos de esto se proporcionan en los siguientes Esquemas.

20

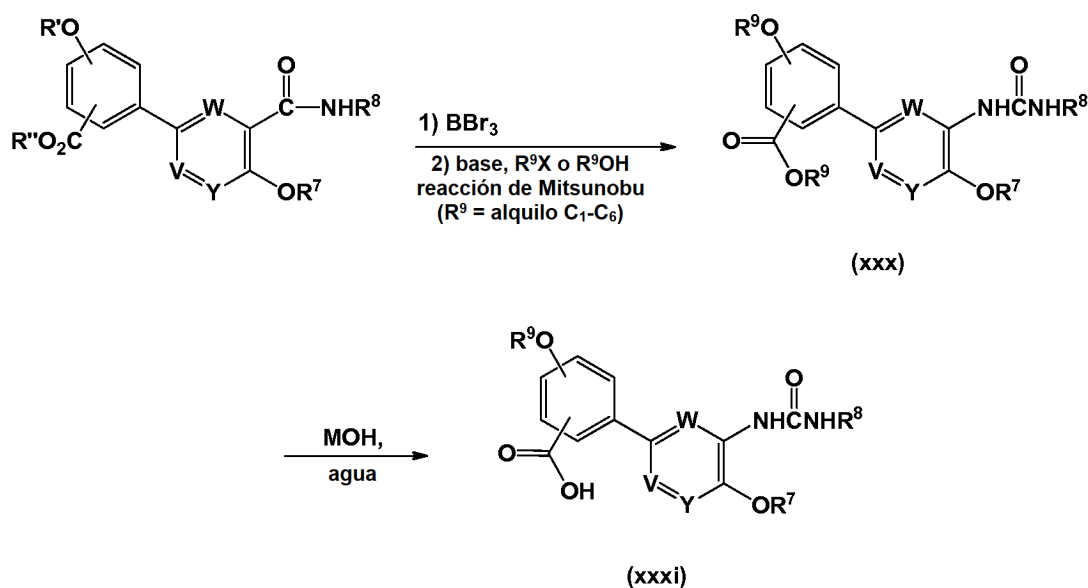
El Esquema 11 ilustra la conversión de nitrilos (xxviii) en tetrazoles de la invención (xxix). Normalmente, el nitrilo se prepara mediante la química descrita anteriormente (a menudo, el acoplamiento de Suzuki en un producto intermedio, tal como (iv) o (iii)) y que se calienta con una azida como tributiltinazida en un disolvente como tolueno en o cerca del punto de ebullición. Esta metodología puede usarse para preparar derivados de tetrazol heteroaromáticos además de los derivados de fenilo mostrados.

Esquema 11



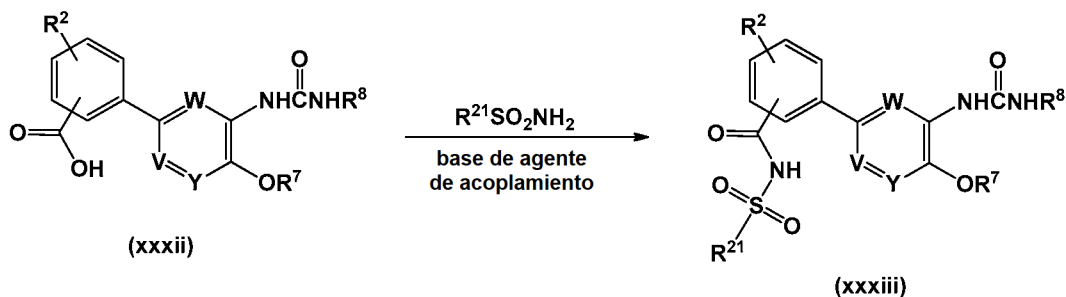
El Esquema 12 ilustra la transformación de intermedios o compuestos de la invención en intermedios o compuestos adicionales de la invención mediante interconversiones de grupos funcionales. Por consiguiente, los alquil éteres pueden convertirse a fenoles por tratamiento con ácidos de Lewis, tal como BBr_3 , preferentemente en un disolvente tal como CH_2Cl_2 o $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$. La realquilación proporciona nuevos derivados de éter (xxx) en los que el ácido carboxílico también se ha alquilado. Como alternativa, los fenoles pueden alquilarse usando la reacción de Mitsunobu. (Revisado en: Kumara Swamy, K.C. et al., "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications", *Chem. Rev.*, 109:2551-2651 (2009)). La transformación adicional proporciona derivados de ácidos carboxílicos (xxxi) que pueden ser compuestos de fórmula I o intermedios protegidos que podrían transformarse adicionalmente en compuestos de fórmula I. La reacción de saponificación generalmente se realiza mediante el uso de un hidróxido de metal alcalino en disolventes acuosos o mezcla de acuosos/orgánicos. Esta metodología podría usarse para preparar derivados de carboxilato heteroaromáticos además de los derivados de fenilo mostrados.

Esquema 12



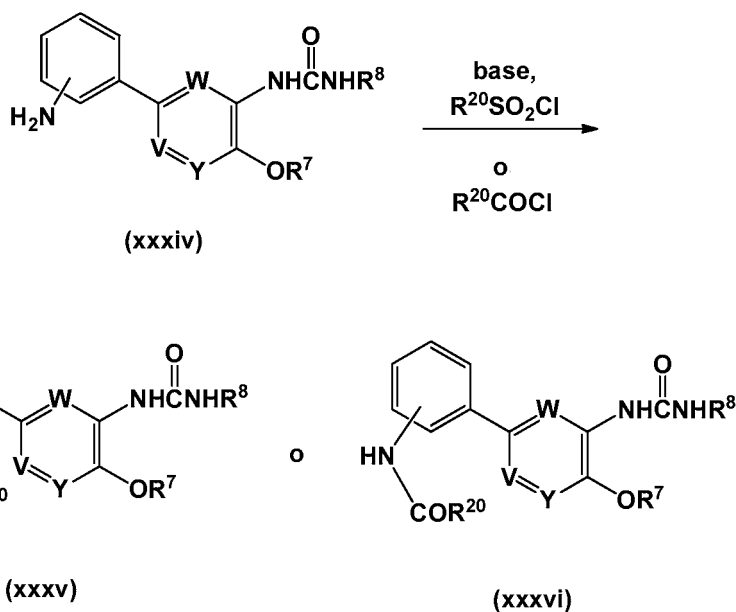
Estos ácidos carboxílicos pueden derivarse (Esquema 13) para proporcionar acilsulfonamidas (xxxiii) que pueden ser compuestos de fórmula I o que pueden transformarse en compuestos de fórmula I usando la química descrita en los esquemas anteriores. En general, la conversión de ácidos carboxílicos a acilsulfonamidas se realiza usando un reactivo de acoplamiento, tal como CDI y una base, tal como DBU en un disolvente, tal como DMF o THF. Esta metodología podría usarse para preparar derivados de acilsulfonamida heteroaromáticas además de los derivados de fenilo mostrados.

Esquema 13



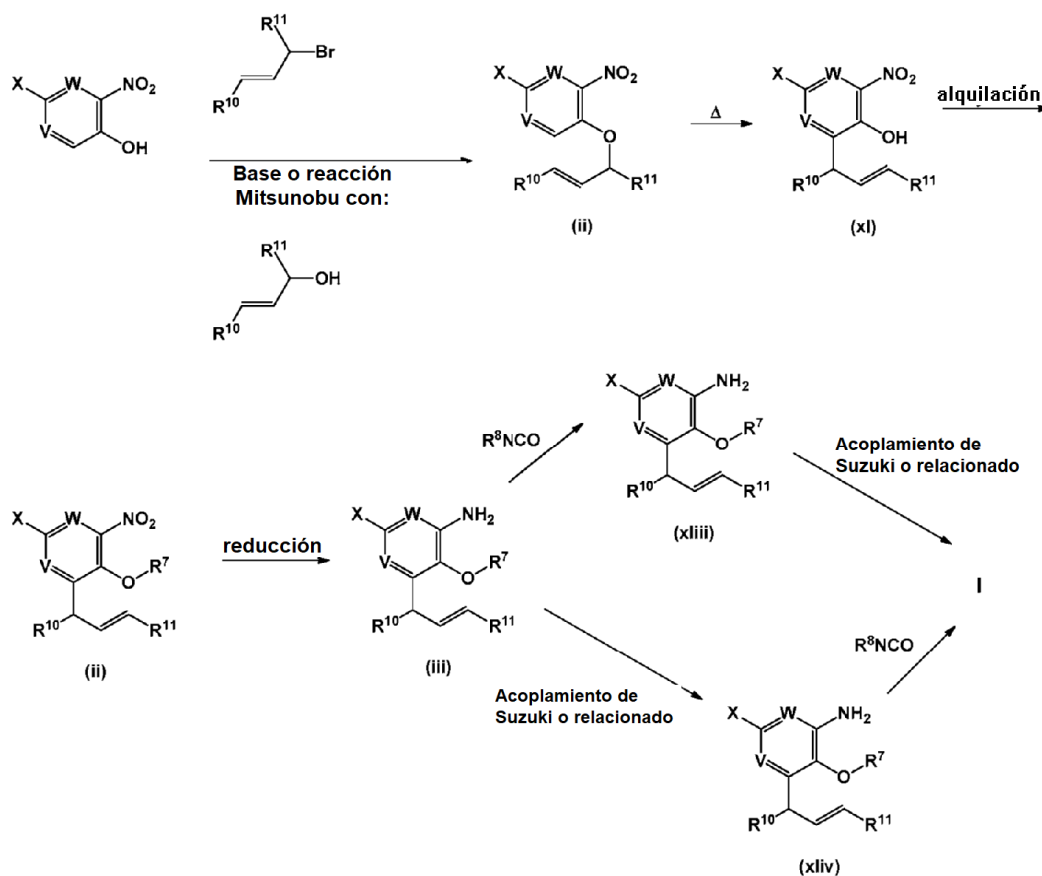
Los métodos descritos en los Esquemas anteriores pueden usarse para preparar derivados de amina (xxxiv) que pueden elaborarse adicionalmente por tratamiento con una base y un electrófilo, tal como un cloruro de acilo o sulfonilo o un anhídrido de ácido carboxílico o sulfónico o ésteres activados o similares para preparar compuestos de carboxamida o sulfonamida de la invención I (Esquema 14). Como alternativa, esta derivación podría realizarse en un intermedio anterior que podría transformarse en compuestos de fórmula I usando las reacciones descritas en los esquemas anteriores. Esta metodología podría usarse para preparar derivados de amina heteroaromáticas además de los derivados de anilina mostrados.

Esquema 14



El Esquema 15 describe una preparación de compuestos de fórmula I en la que Y es CR⁶. Los éteres alílicos (iia), preparados como en el Esquema 1 o por alquilación de un nitrofenol con un haluro alílico, se reorganizan al calentar para proporcionar fenoles alquilados en C (xi). Normalmente, esta reacción se realiza en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como xileno, mesitileno, digilma o similares. Como alternativa, los éteres (iia) pueden prepararse a partir de fenoles y alcoholes mediante la reacción de Mitsunobu. Los fenoles (xi) pueden volver a alquilarse para proporcionar éteres (ii). La reducción produce anilinas (iii), que pueden procesarse en compuestos de fórmula I mediante el acoplamiento en condiciones de Suzuki o relacionadas seguidas por el tratamiento con un isocianato. Como alternativa, el orden de las dos etapas finales puede invertirse.

Esquema 15



5 Ejemplos

La invención se describe ahora con referencia a los siguientes Ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y la invención no debe interpretarse de ninguna manera como limitada a estos ejemplos, sino que debe interpretarse para abarcar cualquiera y todas las variaciones que se vuelven evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

Parte experimental general

Las reacciones sensibles al aire o la humedad se realizaron generalmente en una atmósfera de nitrógeno o argón en disolventes anhidros (EMD DRISOLV®). El zinc (malla de 325) para la reducción del grupo nitro se obtuvo de Alfa Aesar. Las concentraciones de reacción indicadas en las tablas y procedimientos se dan en unidades de molar y son aproximadas. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Las reacciones se controlaron para determinar su integridad mediante cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida en tándem - espectroscopia de masas (CLEM). Para la TLC, se usaron placas de 0,25 mm recubiertas con Silica60/F254 con visualización mediante luz UV a ~254 nm, exposición a vapor de yodo o calentamiento con PMA (solución de ácido fosfomolibdico), ninhidrina en etanol, solución de anisaldehído o solución de molibdato de amonio cérico.

A menos que se especifique de otro modo, "secado" se refiere a la adición de MgSO₄ anhidro seguido de filtración y enjuague de los sólidos residuales con un disolvente orgánico apropiado. "Destilado" significa concentración a presión reducida, generalmente en un rotavapor. "Cromatografía sobre gel de sílice", "cromatografía ultrarrápida" o "se sometió a cromatografía sobre gel de sílice" se refiere a la cromatografía en columna de vidrio realizada de manera similar a la descrita por Still (*J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)). Normalmente, se usa gel de sílice 60 (EMD, malla de 230-400 ASTM) con disolventes de JT Baker o Mallinckrodt. HPLC se refiere a purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa generalmente en columnas C18 usando las fases móviles indicadas. Las ejecuciones analíticas de HPLC se realizaron usando las columnas, los caudales y las fases móviles indicadas. Se entiende que los tiempos de retención analíticos de HPLC (T_r) se reportan en minutos y pueden depender de la temperatura, pH y otros factores. ISCO se refiere a la cromatografía en cartuchos de gel de sílice preenvasados que usan sistemas automatizados comercializados por Teledyne Isco. Para todas las purificaciones cromatográficas, se implica el aislamiento del producto por concentración de las fracciones apropiadas por evaporación en o por debajo de la presión ambiente. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Thomas-

Hoover Uni-Melt y están sin corregir. En general, los resultados del espectro de masa se reportan como el valor $(M+H)^+$. Para compuestos halogenados en donde dos o más picos son significativos, se indica m/z para un pico en el grupo, generalmente el más intenso. Los espectros de RMN 1H se registraron en soluciones diluidas a 400 o 500 MHz en instrumentos VARIAN® o JEOL® en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano interno (TMS) o de la posición de TMS inferida por el solvente de RMN deuterado. Las multiplicidades aparentes se reportan como: singlete-s, doblete-d, triplete-t, cuarteto-q, o multiplete-m. Los picos que exhiben ensanchamiento se denotan como a. Las integraciones son aproximadas. Cabe señalar que las intensidades de integración, formas del pico, los cambios químicos y las constantes de acoplamiento pueden depender del disolvente, concentración, la temperatura, pH y otros factores. Además, los picos que se superponen o se intercambian con agua o picos de disolventes en el espectro de RMN pueden no proporcionar intensidades de integración confiables.

A menos que se especifique de otro modo, se emplean los diversos sustituyentes de los compuestos como se definen en el presente documento de la misma manera que los compuestos de la invención de Fórmula (I).

Para facilitar la referencia, en el presente documento se usan las siguientes abreviaturas.

Abreviaturas

AcOH, HOAc	ácido acético
ACN	acetonitrilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
ac.	acuoso
Bn	bencilo
Boc	carbamato de <i>t</i> -butilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
Bu	butilo
Cbz	carbamato de bencilo
conc.	concentrado
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	N,N-diisopropil etilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMT-MM	cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio
EDC	clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	trietilamina
Fmoc	carbamato de 9-fluorenilmetilo
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
KOAc	acetato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
min	minuto o minutos
Me	metilo

MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Me ₂ NH	dimetilamina
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
Na(OAc) ₃ BH	triacetoxiborohidruro sódico
n-BuLi	n-butillitio
NCS	N-clorosuccinimida
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
OTf	trifluorometilsulfonilo
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PE	Éter de petróleo
Ph	fenilo
PhMe	tolueno
Ph ₂ TfN	metanosulfonamida de 1, 1, 1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilo
PPh ₃	trifenil fosfina
RB	Matraz de fondo redondo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
<i>t</i> -Bu	butilo terciario
<i>t</i> -BuOH	butanol terciario
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	trifluorometilsulfónico anhídrido
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TsO	p-toluenosulfonilo

Condiciones de HPLC analíticas:

- 5 ^a Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm 3,5 μ. 1 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 15 min.
- ^b Waters Sunfire C18 4,6 x 150 mm 3,5 μ. 1 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 10 min.
- 10 ^c YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm. 4 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 12 min.
- ^d Waters X-Bridge Fenil 4,6 x 150 mm 3,5 μ, 1 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 10 min.
- 15 ^e YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm. 4 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 4 min.
- ^f YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm. 1 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 15 min.
- 20 ^s Sunfire C18 3,0 x 150 mm 3,5 μ. 0,5 ml/min, acetonitrilo al 14-95 %-agua, TFA al 0,05 %, gradiente durante 12 min.
- ^h YMC pro c18 S5 ODS, 4,6 x 50 mm. 4 ml/min, metanol al 10-90 %-agua H₃PO₄ al 0,2 %, gradiente durante 12 min.
- 25 ⁱ SUPELCO® Ascentis 4,6 x 50 mm, 2,7 μ C18, 4 ml/min, acetonitrilo al 5-95 %-agua, NH₄OAc 10 mM, gradiente

durante 4 min (temp. de columna = 35 °C)

^j Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.

^k Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.

^l Luna C18, 4,6 x 30 mm, partículas de 3 µm; gradiente de MeOH al 10-90 %-agua (TFA al 0,1 % en ambas fases) durante 5 min. Flujo: 4 ml/min.

^m ZORBAX® SB C18, 4,6 x 75 mm, gradiente de MeOH al 50-90 %-agua (TFA al 0,1 % en ambas fases) durante 8 min. Flujo: 2,5 ml/min.

ⁿ YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm. 4 ml/min, metanol al 10-90 %-agua TFA al 0,05 %, gradiente durante 4 min.

^o Luna C18, 4,6 x 30 mm, partículas de 3 µm; gradiente de CH₃CN al 10-86 %-agua (NH₄OAc 10 mM en ambas fases) durante 2 min. Flujo: 4 ml/min.

^p Luna C18, 4,6 x 30 mm, partículas de 3 µm; gradiente de MeOH al 10-85,5 %-agua (TFA al 0,1 % en ambas fases) durante 2 min. Flujo: 4 ml/min.

^q Luna C18, 4,6 x 30 mm, partículas de 3 µm; gradiente de MeOH al 10-90 %-agua (TFA al 0,1 % en ambas fases) durante 3,5 min. Flujo: 4 ml/min.

^r PHENOMENEX®, 2,0 x 30 mm, partículas de 2,5 µm; gradiente de MeOH al 26-90 %-agua (TFA al 0,1 % en ambas fases) durante 3 min. Flujo: 1 ml/min.

^s Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.

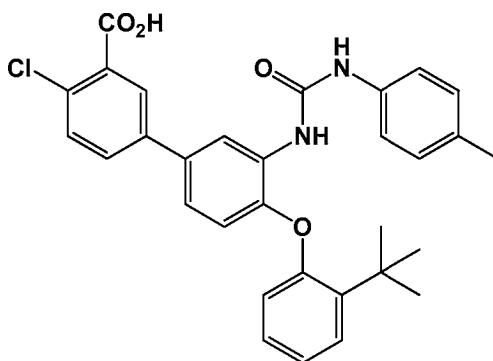
^t Columna: Xbridge (150 x 4,6 mm), 3,5 µ; Método: TFA al 0,05 % en agua pH 2,5; Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetonitrilo: Tampón (95:5) Flujo: 1,0 ml/min.

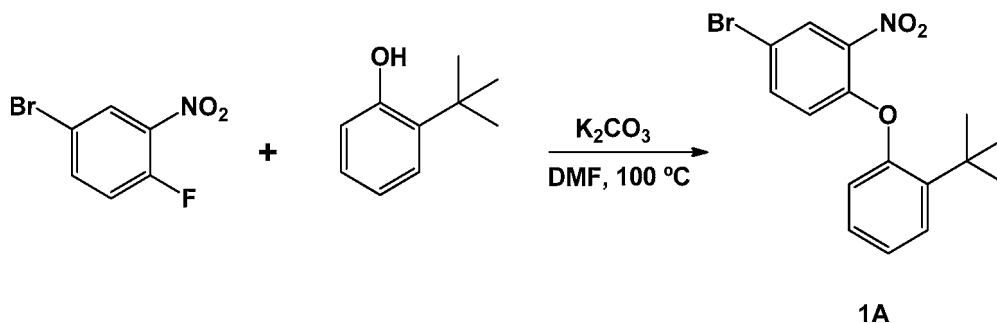
^u Columna: Sunfire (150 x 4,6 mm), Método: TFA al 0,05 % en agua pH 2,5 Fase móvil A: Tampón: acetonitrilo (95:5) Fase móvil B: acetonitrilo: Tampón (95:5) Flujo: 1,0 ml/min.

^v Columna: Ascentis Express C8 (5 x 2,1 mm) partículas de 2,7 µM, 10 mM en formiato amónico. 98:2 a 2:98 gradiente de agua-acetonitrilo durante 1,5 min. Flujo: 1,0 ml/min.

Ejemplo 1

Ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico

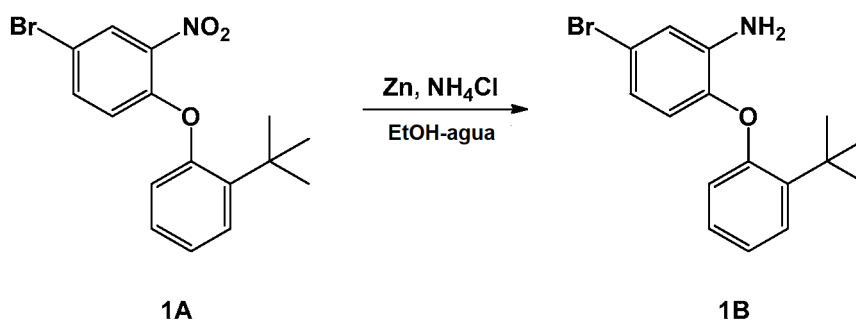


1A. 4-Bromo-1-(2-*tert*-butilfenoxi)-2-nitrobenceno

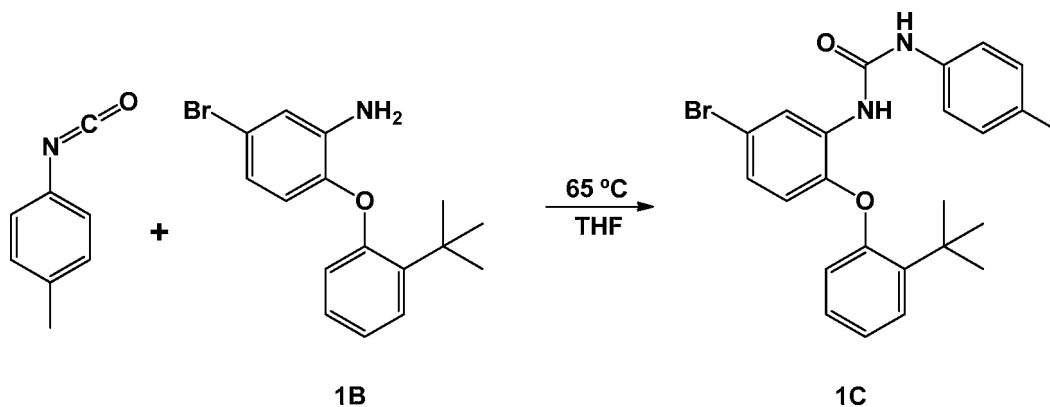
- 5 A una solución en agitación de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (4,40 g, 20 mmol) y 2-*tert*-butilfenol (3,06 g, 20,40 mmol) en DMF (Volumen: 20 ml) se le añadió carbonato potásico (5,53 g, 40,0 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con 1:1 de EtOAc-hexanos. El extracto orgánico se secó y se destiló para proporcionar 6,9 g (99 %) de 4-bromo-1-(2-*tert*-butilfenoxi)-2-nitrobenceno (1A) en forma de un aceite que solidificó en la bomba para dar cristales grandes con un poco de aceite residual. pf. 59-61 °C. HPLC T_r: 15,4 min. ^bRMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29(d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,81 (dd, 1 H, J = 8,9, 2,3 Hz); 7,46 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,9 Hz); 7,18-7,47 (m, 2H); 6,94 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 1,33 (s, 9H).
- 10

1B. 5-Bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)anilina

15

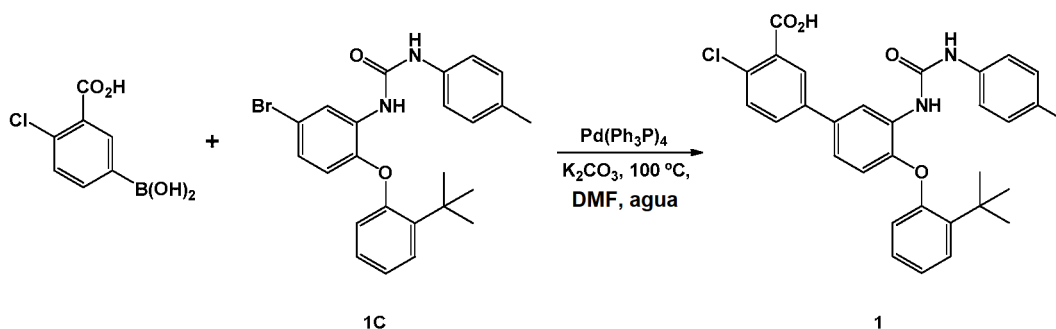


- A una solución en agitación de 4-bromo-1-(2-*tert*-butilfenoxi)-2-nitrobenceno (6 g, 17,13 mmol) en etanol (Volumen: 30 ml) se le añadió zinc (11,21 g, 171 mmol) y cloruro de amonio (9,16 g, 171 mmol) seguido de 10 ml de agua. La mezcla se llevó brevemente a reflujo, después se enfrió a TA durante 1 h con agitación. La reacción se diluyó con cloroformo, se filtró y el filtrado se lavó con agua, se secó, y se destiló para proporcionar 8,6 g (99 %) de 5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)anilina (1B), en forma de un sólido ceroso de color castaño, pf. 91-92 °C. EM (ES): *m/z* = 322 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (1 H, dd, J=7,9, 1,5 Hz), 7,15 (1 H, td, J=7,7, 1,5 Hz), 7,03 (1 H, td, J=7,5, 1,3 Hz), 6,96 (1 H, d, J=2,4 Hz), 6,65 (1 H, dd, J=8,0, 1,2 Hz), 6,61 (1 H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 6,46 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,18 (2 H, s), 1,39 (9 H, s).
- 20
- 25

1C. 1-(5-Bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)fenil)-3-*p*-tolilurea

A una solución en agitación de 5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)anilina (0,17 g, 0,531 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (0,141 g, 1,062 mmol). La solución se agitó 22 h a 65 °C, después se enfrió y se trató con 0,2 ml de N,N-dimetiletilendiamina. La reacción se diluyó con HCl ac. y se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se destilaron para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con EtOAc-hexanos) para proporcionar 0,24 g (95 %) de 1-(5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)fenil)-3-*p*-tolilurea (1C) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,36 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, *J*=2,4 Hz), 7,47 (1 H, dd, *J*=7,8, 1,7 Hz), 7,34 (2 H, d, *J*=8,6 Hz), 7,22 - 7,30 (1 H, m), 7,14 - 7,21 (1 H, m), 7,10 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,07 (1 H, dd, *J*=8,6, 2,4 Hz), 6,85 (1 H, dd, *J*=8,0, 1,4 Hz), 6,52 (1 H, d, *J*=8,8 Hz), 2,25 (3 H, s), 1,39 (9 H, s). EM (ES): *m/z* = 455 [M+H]⁺.

1. Ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico



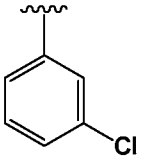
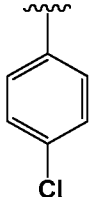
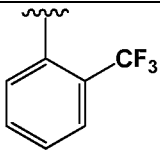
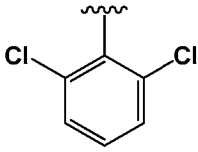
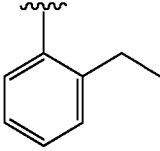
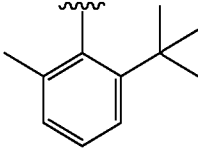
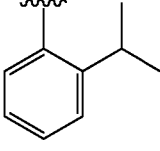
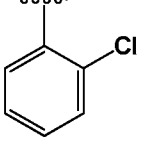
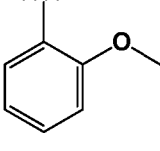
Una suspensión de ácido 5-borono-2-clorobenzoico (0,027 g, 0,132 mmol) y 1-(5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)fenil)-3-*p*-tolilurea (0,03 g, 0,066 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,65 mg, 6,62 μmol) en DMF desgasificado (1 ml) se trató con carbonato potásico ac. (0,22 ml, 0,331 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 100 °C durante 2 h, después se enfrió. La reacción se diluyó con HOAc ac. y se extrajo dos veces con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó, se destiló y se purificó por HPLC prep. (columna Axia Luna 21 x 100 mm, gradiente MeOH-agua-TFA). La fracción apropiada se concentró parcialmente y el producto se precipitó mediante la adición de un poco de agua. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con agua y se secó al aire para proporcionar 0,007 g (20 %) de ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico (1) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,34 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 8,52 (1 H, s), 7,90 - 7,97 (1 H, m), 7,70 - 7,78 (1 H, m), 7,58 - 7,64 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd, *J*=7,9, 1,5 Hz), 7,36 (2 H, d, *J*=8,4 Hz), 7,22 - 7,31 (2 H, m), 7,14 - 7,21 (1 H, m), 7,10 (2 H, d, *J*=8,4 Hz), 6,90 (1 H, d, *J*=1,1 Hz), 6,68 (1 H, d, *J*=8,6 Hz), 2,25 (3 H, s), 1,42 (9H, s). EM (ES): *m/z* = 529 [M+H]⁺.

Usando los métodos descritos para la preparación de 1B, se prepararon los intermedios de anilina iii mostrados en la Tabla 1.

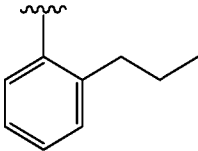
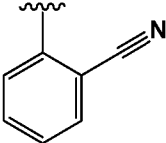
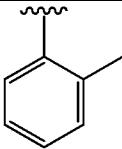
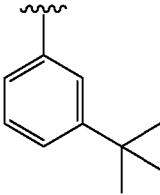
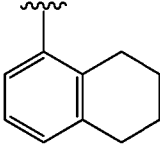
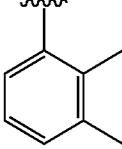
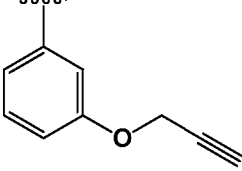
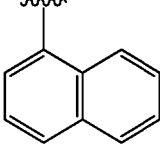
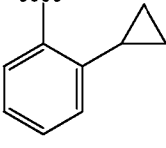
Tabla 1

	X	W	V	Y	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{método}
iii a	Br	CH	CH	CH		266	3,70 ^l

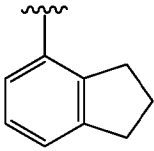
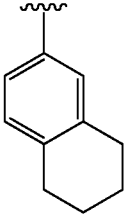
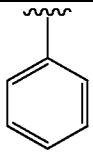
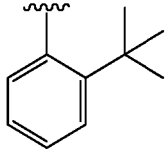
(continuación)

	X	W	V	Y	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r método
iiib	Br	CH	CH	CH		300	4,24 ^l
iiic	Br	CH	CH	CH		300	4,19 ^l
iiid	Br	CH	CH	CH		334	4,23 ^l
iiie	Br	CH	CH	CH		334	4,01 ^l
iiif	Br	CH	CH	CH		294	4,25 ^l
iiig	Br	CH	CH	CH		336	4,76 ^l
iiih	Br	CH	CH	CH		308	4,43 ^l
iii	Br	CH	CH	CH		300	4,03 ^l
iiij	Br	CH	CH	CH		296	3,47 ^l

(continuación)

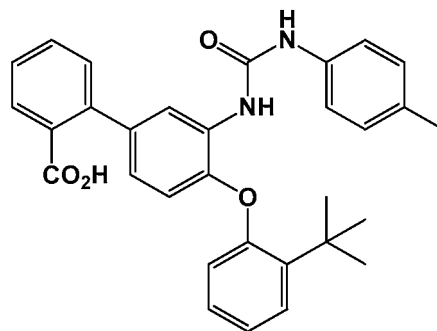
	X	W	V	Y	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{método}
iiik	Br	CH	CH	CH		308	3,77 ^l
iiil	Br	CH	CH	CH		291	3,48 ^l
iiim	Br	CH	CH	CH		280	3,96 ^l
iiin	Br	CH	CH	CH		322	4,59 ^l
iiio	Br	CH	CH	CH		320	4,69 ^l
iiip	Br	CH	CH	CH		294	4,34 ^l
iiiq	Br	CH	CH	CH		320	4,01 ^l
iiir	Br	CH	CH	CH		316	4,49 ^l
iiis	Br	CH	CH	CH		304	4,34 ^l

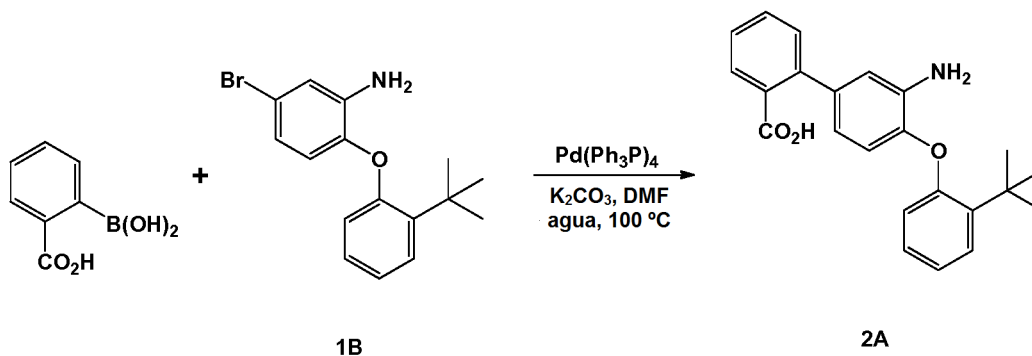
(continuación)

	X	W	V	Y	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{método}
iiiu	Br	CH	CH	CH		306	4,48 ^l
iiiv	Br	CH	CH	CH		320	4,73 ^l
iiix	Br	CH	CH	N		267	3,13 ^l
iiiy	Br	CH	CH	N		323	4,16 ^l

Ejemplo 2Ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxílico

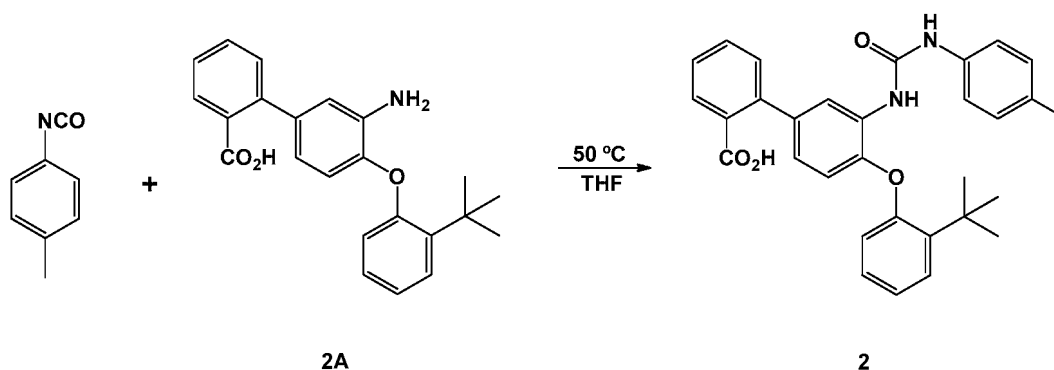
5



2A. Ácido 3'-amino-4'-(2-*tert*-butilfenoxi)bifenil-2-carboxílico

5 Una suspensión de 5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)anilina (1B) (0,5 g, 1,561 mmol) y ácido 2-boronobenzoico (0,389 g, 2,342 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,054 g, 0,047 mmol) en DMF desgasificada (Volumen: 8 ml) se trató con carbonato potásico ac. (4,16 ml, 6,25 mmol). La mezcla se puso en nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se llevó a pH 3 con HCl ac. y se extrajo dos veces con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó, se destiló y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con EtOAc-hexanos-HOAc al 1 %) para proporcionar 0,41 g (69 %) de ácido 3'-amino-4'-(2-*tert*-butilfenoxi)bifenil-2-carboxílico (2A) en forma de un vidrio de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63(dd, 1 H, J = 7,7, 1,3 Hz); 7,52 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,5 Hz); 7,33-7,43 (m, 3H); 7,13-7,19 (m, 1H); 6,99-7,04 (m, 1H); 6,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,66 (dd, 1H, J = 8,1, 1,3 Hz); 6,61 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,48 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz); 4,90 (s, 2H); 1,43 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 362 [M+H]⁺.

15

2. Ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxílico

20 A una solución en agitación de ácido 3'-amino-4'-(2-*tert*-butilfenoxi)bifenil-2-carboxílico (2A) (0,015 g, 0,042 mmol) en THF (0,3 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (8,29 mg, 0,062 mmol). La solución se agitó 1 h a 50 °C, después se enfrió y se purificó por HPLC prep. (columna Axia Luna 21 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA). La concentración de la fracción apropiada proporcionó 0,015 g (73%) de ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxílico (2) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,30(s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 7,5, 0,9 Hz); 7,56 (td, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz); 7,43-7,48 (m, 2H); 7,40 (td, 1H, J = 7,7, 1,0 Hz); 7,33 (2 H, d, J=8,6 Hz); 7,26 (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz); 7,15 (td, 1H, J = 7,6, 1,3 Hz); 7,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz); 6,83 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 6,63 (1 H, d, J = 8,4 Hz); 2,23 (s, 3H); 1,43 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 495 [M+H]⁺.

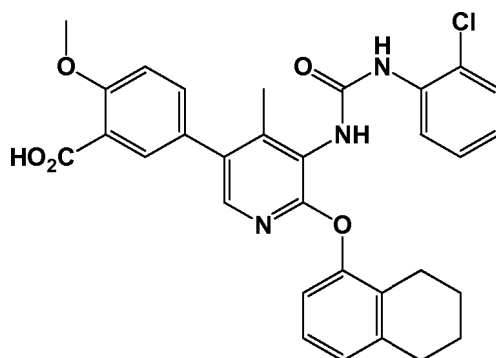
30 Usando el método descrito para la conversión de 1B en 1C, se prepararon los intermedios de urea iv mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2

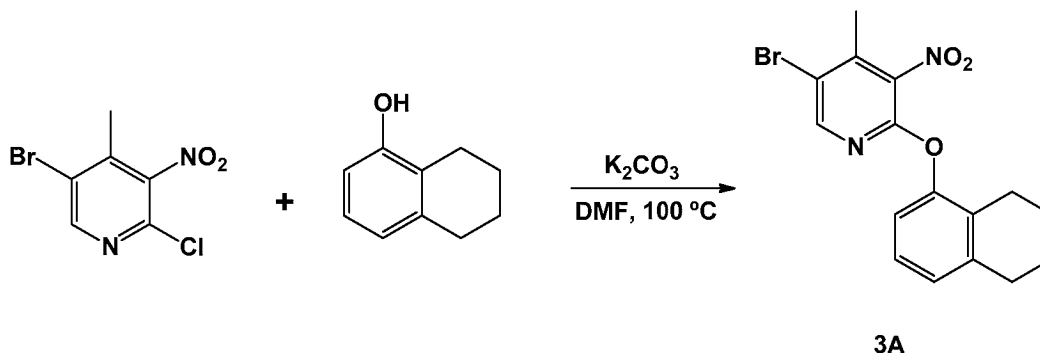
		(iii)			(iv)			
	X	W	V	Y	R ⁸	R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC T _r método
iva	Br	CH	CH	CH			525	5,00 ^l
ivb	Br	CH	CH	CH			503	5,05 ^l
ivc	Br	CH	CH	CH			487	2,77 ^a
ivd	Br	CH	CH	N			400	2,67 ^a

Ejemplo 3

5 Ácido 5-(5-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico



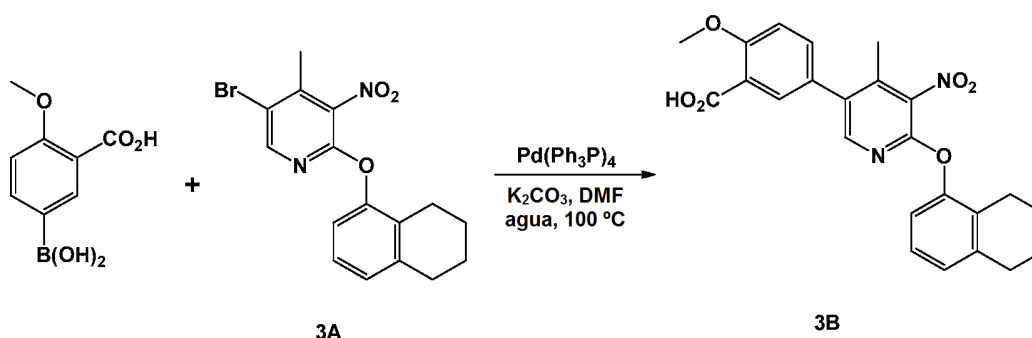
3A. 5-Bromo-4-metil-3-nitro-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-iloxi)piridina



5 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol (0,148 g, 1,000 mmol) y 5-bromo-2-cloro-4-metil-3-nitropiridina (0,251 g, 1 mmol) en DMF (Volumen: 4 ml) se le añadió carbonato potásico (0,276 g, 2,000 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h, después se enfrió y se diluyó con agua. Esta suspensión oscura se extrajo dos veces con diclorometano, y el extracto orgánico combinado se secó y se destiló para proporcionar un aceite de color oscuro. La cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter-hexanos) proporcionó 0,2 g (50 %) de 5-bromo-4-metil-3-nitro-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (3A) en forma de un sólido oleoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46(s, 1 H); 7,15 (t, 1 H, J = 7,7 Hz); 7,01 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 2,72-2,77 (m, 2H); 2,37-2,42 (m, 5H); 1,63-1,71 (m, 4H). EM (ES): *m/z* = 365 [M+H]⁺.

3B. Ácido 2-metoxi-5-(4-metil-5-nitro-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)benzoico

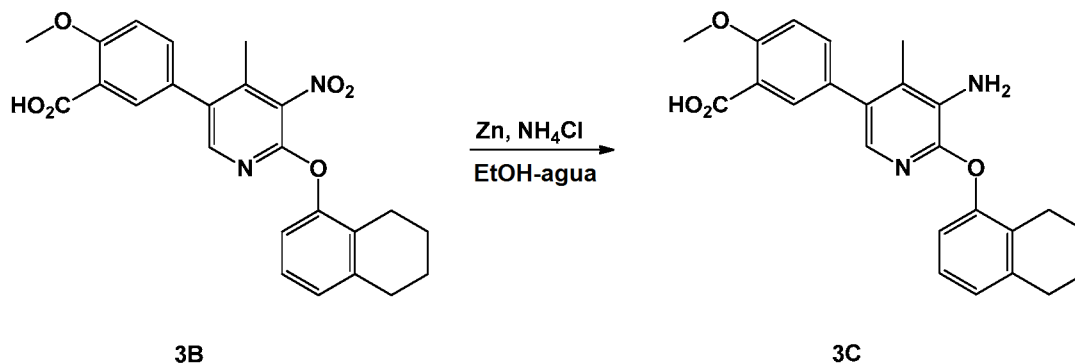
15



20 A una suspensión de ácido 5-borono-2-metoxibenzoico (0,067 g, 0,340 mmol) y 5-bromo-4-metil-3-nitro-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (3A) (0,073 g, 0,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 10,00 μmol) en DMF desgasificada (Volumen: 2 ml) se le añadió carbonato potásico ac. (0,667 ml, 1,000 mmol). La mezcla se puso en nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se llevó a pH 3 con HOAc ac., y se extrajo dos veces con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó y se destiló para proporcionar un sólido oleoso de color amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con EtOAc-hexanos-HOAc al 1 %) proporcionó 0,08 g (92 %) de ácido 2-metoxi-5-(4-metil-5-nitro-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)benzoico (3B) en forma de una espuma de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12(s, 1 H); 7,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,57 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 7,16 (t, 1 H, J = 7,7 Hz); 7,01 (d, 1 H, J = 7,3 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 3,86 (s, 3H); 2,73-2,79 (m, 2H); 2,42-2,46 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,65-1,73 (m, 4H). EM (ES): *m/z* = 435 [M+H]⁺.

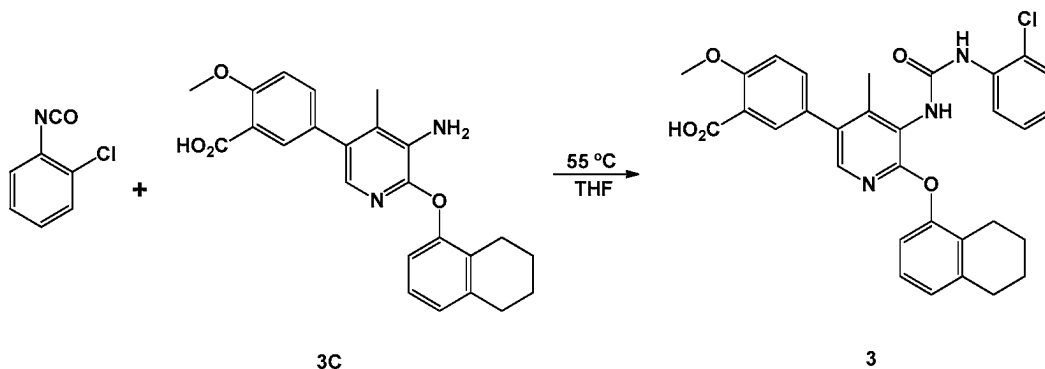
30

3C. Ácido 5-(5-amino-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico



5 A una solución en agitación de ácido 2-metoxi-5-(4-metil-5-nitro-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)benzoico (3B) (0,08 g, 0,184 mmol) en etanol (Volumen: 4 ml) se le añadió 1 ml de agua. La mezcla se llevó a reflujo, después se trató con zinc (0,120 g, 1,841 mmol) y cloruro de amonio (0,099 g, 1,841 mmol). Esta mezcla se agitó 1 h, enfriándose a TA, después se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó, y se destiló para proporcionar 0,063 g (80 %) de ácido 5-(5-amino-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico (3C) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,46(s a, 1 H); 7,32-7,42 (m a, 1H); 7,05-7,16 (m, 3H); 6,90 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,03 (s a, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,72-2,78 (m, 2H); 2,48-2,56 (m, integración no determinada); 2,05 (s, 3H); 1,66-1,73 (m, 4H). EM (ES): *m/z* = 405 [M+H]⁺.

15 3. Ácido 5-(5-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico



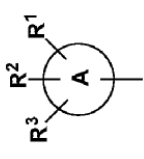
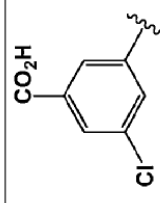
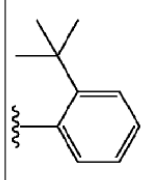
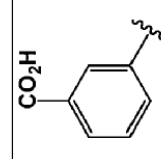
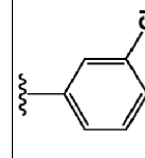
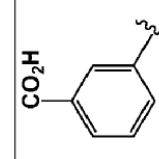
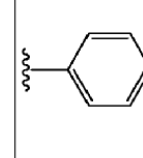
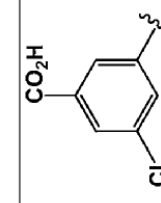
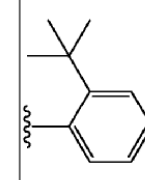
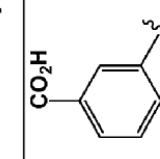
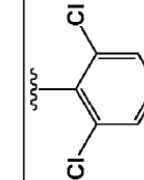
20 A una solución en agitación de ácido 5-(5-amino-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico (3C) (0,012 g, 0,030 mmol) en THF (Volumen: 0,3 ml) se le añadió 1-cloro-2-isocianatobenceno (9,11 mg, 0,059 mmol). La solución se agitó 1 h a 55 °C, después se enfrió y se purificó por HPLC prep. (columna Axia 21 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA). La concentración de la fracción apropiada proporcionó 0,012 g (69 %) de ácido 5-(5-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metil-6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico (3) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,70(s a, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,58 (s, 1 H); 8,18 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz); 7,77 (s, 1 H); 7,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,50 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz); 7,45 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 7,28 (td, 1H, J = 7,8, 1,3 Hz); 7,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,11 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,01 (td, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 3,86 (s, 3H); 2,71-2,78 (m, 2H); 2H sin tener en cuenta-probablemente en pico de disolvente; 2,18 (s, 3H); 1,63-1,72 (m, 4H). EM (ES): *m/z* = 558 [M+H]⁺.

30 Usando los métodos descritos para la preparación de 1C, se prepararon los intermedios de biarilo v mostrados en la Tabla 3.

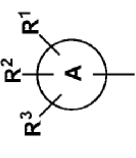
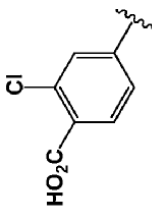
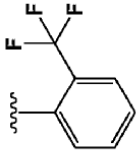
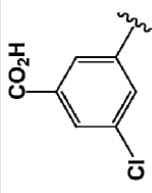
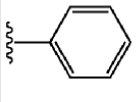
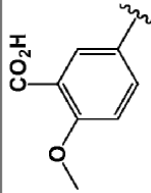
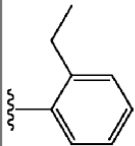
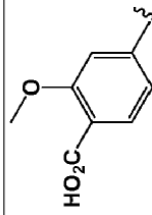
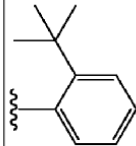
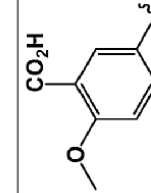
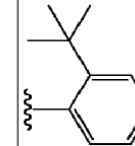
Tabla 3

	W	V	Y	$ \begin{array}{c} \text{X} = \text{Br} \\ \text{(iii)} \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad \quad / \\ \text{A} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \quad \text{R}^1 \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{DMF-agua, } K_2CO_3 \\ \hline B(OH)_2, 95-100 \text{ } ^\circ C \end{array} $		(v)	(M+H) ⁺	HPLC Tr
va	CH	CH	CH					362	4,03'			
vb	CH	CH	CH					306	3,43'			

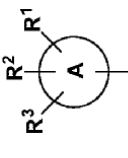
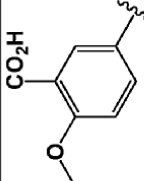
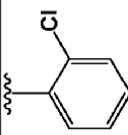
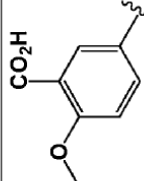
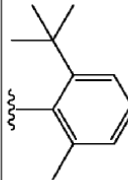
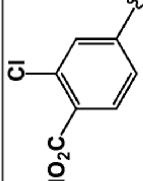
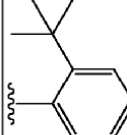
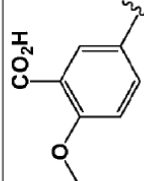
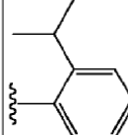
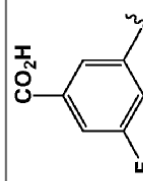
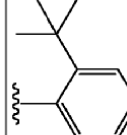
(continuación)

	W	V	Y		R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vc	CH	CH	CH			396	4,81'
vd	CH	CH	CH			340	3,96'
ve	CH	CH	CH			340	3,90'
vf	CH	CH	N			397	4,38'
vg	CH	CH	CH			374	3,08'

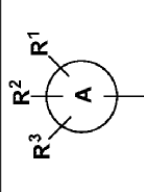
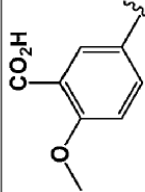
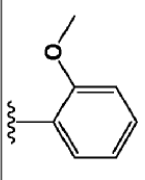
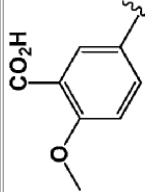
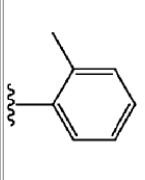
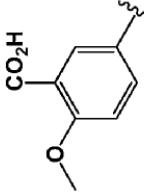
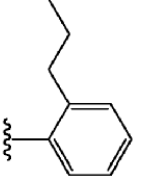
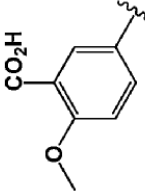
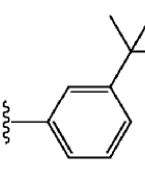
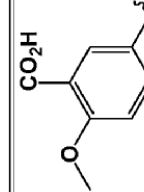
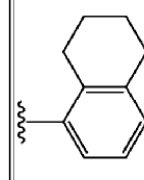
(continuación)

	W	V	Y		R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vh	CH	CH	CH			408	4,20 ⁱ
vi	CH	CH	CH			340	4,08 ⁱ
vj	CH	CH	CH			364	3,63 ⁱ
vi	CH	CH	CH			392	4,25 ⁱ
vm	CH	CH	CH			392	4,19 ⁱ

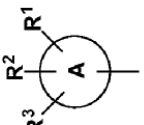
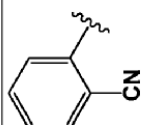
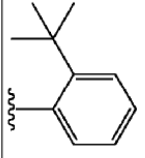
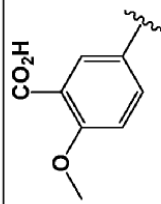
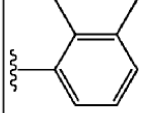
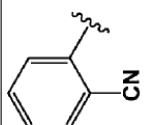
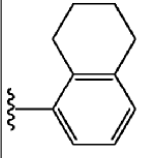
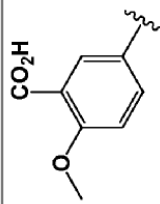
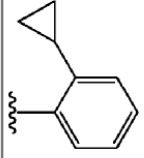
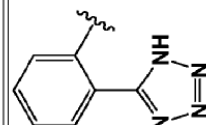
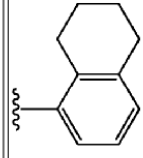
(continuación)

	W	V	Y		R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vn	CH	CH	CH			370	3,40'
vo	CH	CH	CH			406	4,08'
vp	CH	CH	CH			396	4,81'
vq	CH	CH	CH			378	3,81'
vr	CH	CH	CH			380	4,60'

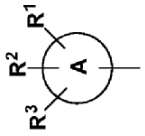
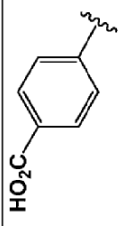
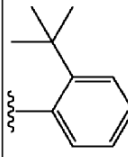
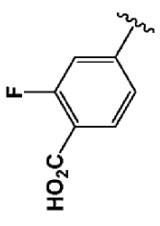
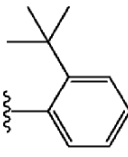
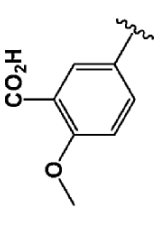
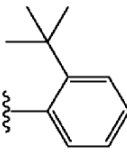
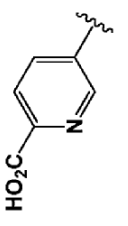
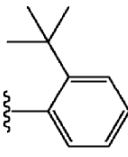
(continuación)

	Y	V	W			R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vs	CH	CH	CH				366	3,08'
vt	CH	CH	CH				350	3,44'
vu	CH	CH	CH				378	1,55 ^k
vv	CH	CH	CH				392	4,00'
vw	CH	CH	CH				390	4,00'

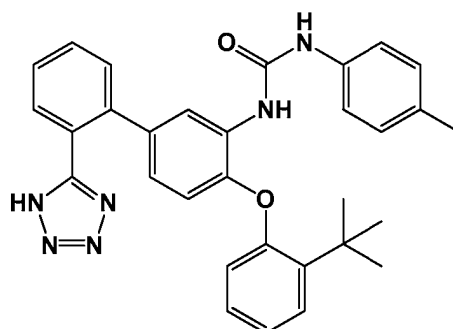
(continuación)

	W	V	Y		R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vx	CH	CH	CH			343	4,47 ^l
vy	CH	CH	CH			364	3,64 ^l
vz	CH	CH	CH			341	4,24 ^l
vaa	CH	CH	CH			376	3,68 ^l
vab	CH	CH	CH			384	3,59 ^l

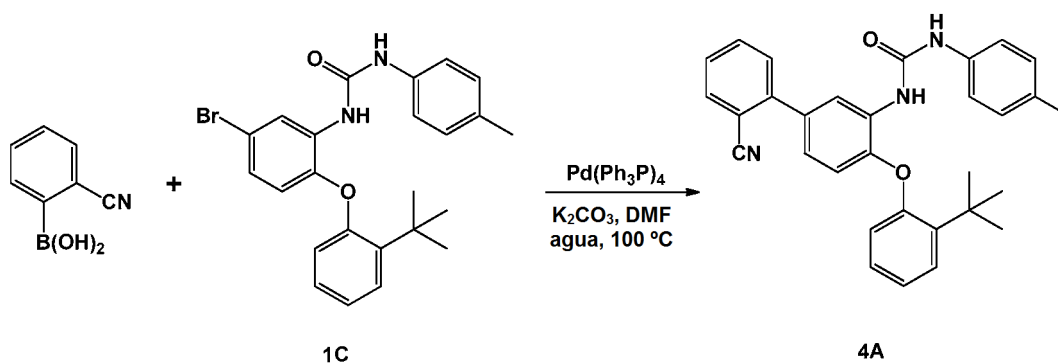
(continuación)

	W	V	Y		R ⁷	(M+H) ⁺	HPLC Tr
vac	CH	CH	CH			362	4,33'
vad	CH	CH	CH			380	4,41'
vae	CH	CH	N			393	0,98 ^k
vaf	CH	CH	CH			363	0,95 ^k

Ejemplo 4

1-(4-(2-*tert*-Butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea

5

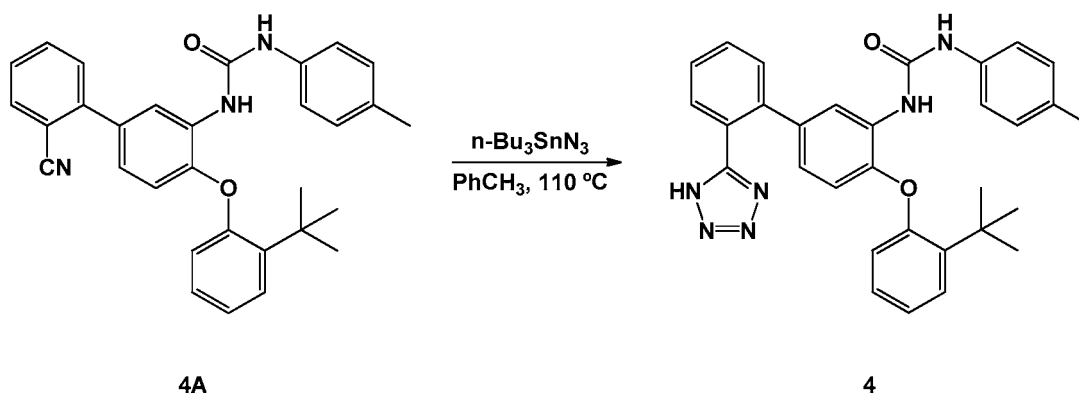
4A. 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-2'-cianobifenil-3-il)-3-p-tolilurea

10

A una suspensión de 1-(5-bromo-2-(2-*tert*-butilfenoxi)fenil)-3-p-tolilurea (0,1 g, 0,221 mmol) y ácido 2-cianofenilborónico (0,065 g, 0,441 mmol) en DMF desgasificado (3 ml) se le añadió carbonato potásico ac. (0,368 ml, 0,551 mmol). La mezcla se puso en nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 h, después se enfrió. La mezcla se diluyó con HOAc ac. y se extrajo dos veces con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó, se destiló y se purificó por HPLC prep. (columna Axia Luna 30 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA) para proporcionar 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-2'-cianobifenil-3-il)-3-p-tolilurea (0,043 g, rendimiento del 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,35(s, 1 H); 8,58 (s, 1H); 8,53 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,95 (dd, 1H, J = 7,7, 0,9 Hz); 7,80 (td, 1H, J = 7,7, 1,3 Hz); 7,52-7,67 (m, 2+H); 7,50 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,30 (td, 1H, J = 7,6, 1,7 Hz); 7,19 (td, 1 H, J = 7,6, 1,3 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 8,2, 2,4); 7,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,93 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 2,25 (s, 3H); 1,43 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 476 [M+H]⁺.

15

20

4. 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea

25

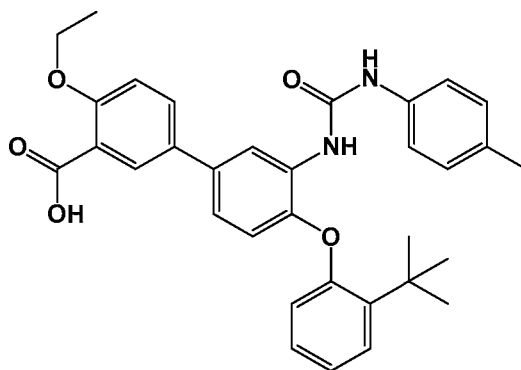
A una solución de 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-2'-cianobifenil-3-il)-3-p-tolilurea (4A) (0,036 g, 0,076 mmol) en tolueno (0,5 ml) se le añadió azidotributilestaño (0,145 ml, 0,530 mmol). La solución se puso en nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 20 h. La HPLC prep. (columna Axia Luna 30 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA) proporcionó 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea (0,009 g, rendimiento del 23 %) en forma de un polvo de

color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,35(s, 1 H); 8,34 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,64-7,72 (m, 2H); 7,50-7,60 (m, 2H); 7,45 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,5$ Hz); 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,26 (td, 1H, $J = 7,7, 1,8$ Hz); 7,15 (td, 1H, $J = 7,6, 1,3$ Hz); 7,08 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 6,79 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,3$ Hz); 6,60 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz); 6,52 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 2,24 (s, 3H); 1,41 (s, 9H). EM (ES): $m/z = 519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

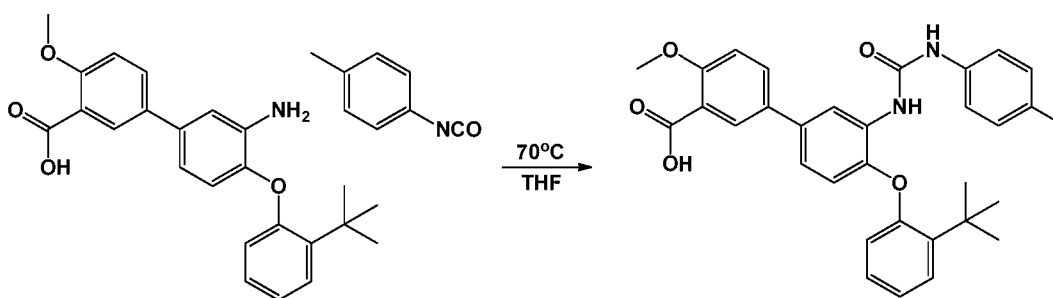
Ejemplo 5

Ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico



10

5A. ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico



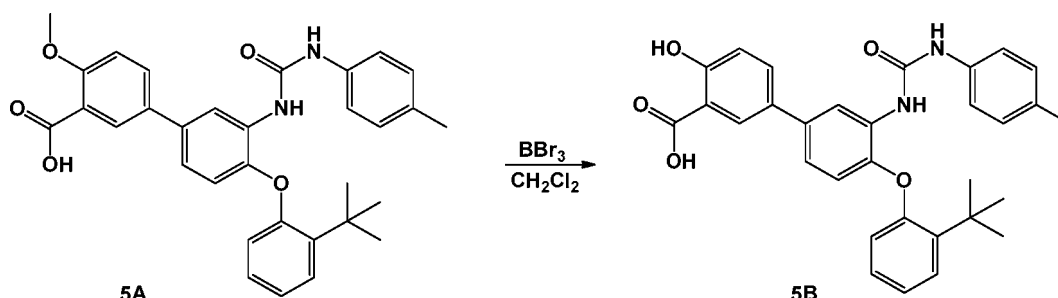
5A

15

El compuesto del título se preparó a partir de anilina *vm* y 4-metilfenilisocianato a 70 °C mediante el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 2. HPLC T_r : 4,37 min. 1 EM (ES): $m/z = 525$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5B. Ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-hidroxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico

20



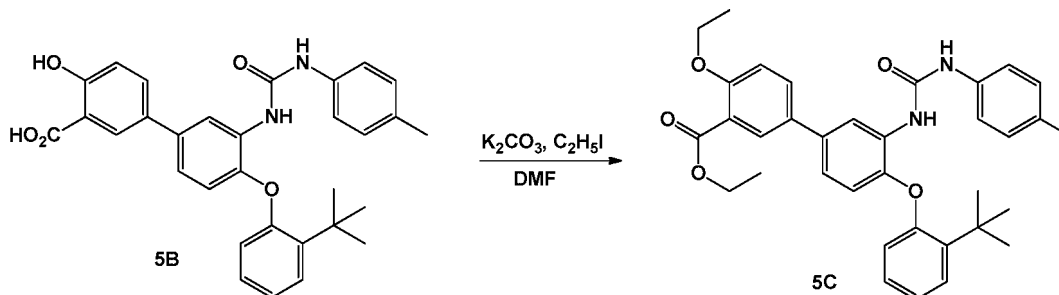
5A

5B

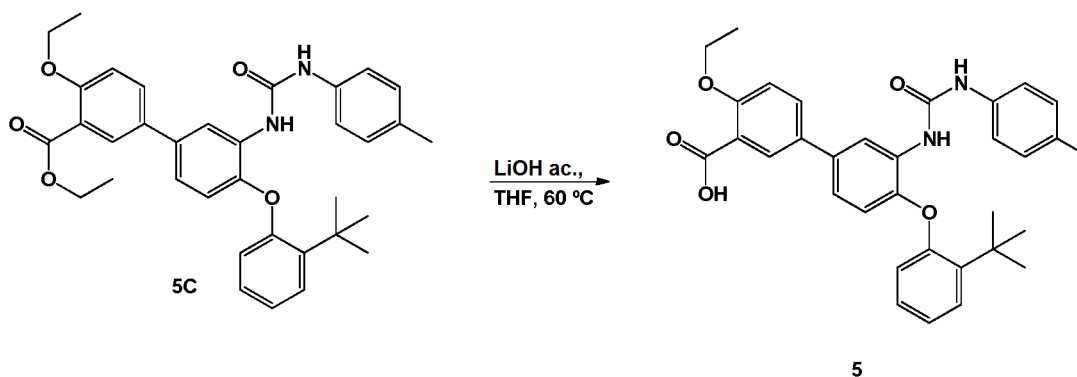
A una solución en agitación de ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico (0,088 g, 0,17 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió una solución 2 M de tribromuro de boro (0,839 ml, 1,677 mmol) en diclorometano. La solución se agitó 15 min. a TA. Después, la mayoría del disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó y se destiló para proporcionar ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-hidroxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico (0,082 g, rendimiento del 96 %). HPLC T_r : 16,89 min. a EM (ES): $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30

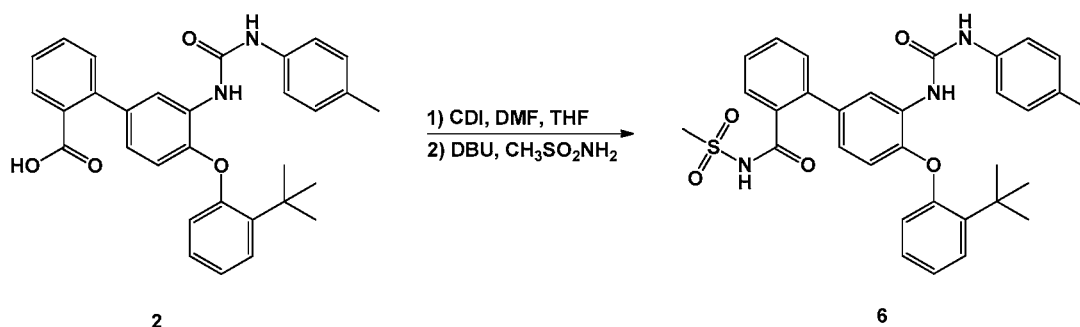
5C. 4'-(2-*tert*-Butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxilato de etilo

- 5 A una solución en agitación de ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-hidroxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico (5A) (0,024 g, 0,047 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió carbonato potásico (0,019 g, 0,141 mmol) seguido de yodoetano (0,015 ml, 0,188 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se trató con una gota de agua y 50 µl de HOAc glacial para descomponer los carbonatos restantes. La mezcla se diluyó con etanol, se filtró y se purificó por HPLC prep. (columna Axia 21 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA) para proporcionar 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxilato de etilo (0,017 g, rendimiento del 63,8 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,34(s, 1 H); 8,57 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,48 (s, 1H); 7,83 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,76 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz); 7,50 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,25-7,39 (m, 2H); 7,17-7,22 (m, 2H); 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,89 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 6,69 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 4,32 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 4,17 (c, 2 H, J = 6,9 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,39 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz). EM (ES): *m/z* = 567 [M+H]⁺.

5. Ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico

- 20 A una solución en agitación de 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxilato de etilo (0,011 g, 0,019 mmol) en THF (0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio (9,30 mg, 0,388 mmol) en agua (0,300 ml). La mezcla se trató con 0,1 ml de MeOH para dar una fase individual y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, y se retiró la mayoría del THF en una corriente de nitrógeno. La reacción se diluyó con 1 ml de agua, y el producto se precipitó mediante la adición gota a gota de HCl conc. La filtración proporcionó ácido 4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-etoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-carboxílico (0,010 g, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,67(s a, 1H); 9,31 (s, 1 H); 8,56 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,45 (s, 1H); 7,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz); 7,47 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz); 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,13-7,29 (m, 4H); 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,1, 1,1 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 4,15 (c, 2 H, J = 7,0 Hz); 2,25 (s, 3H); 1,43 (s, 9H); 1,36 (t, 3H, J = 6,9 Hz). EM (ES): *m/z* = 539 [M+H]⁺.

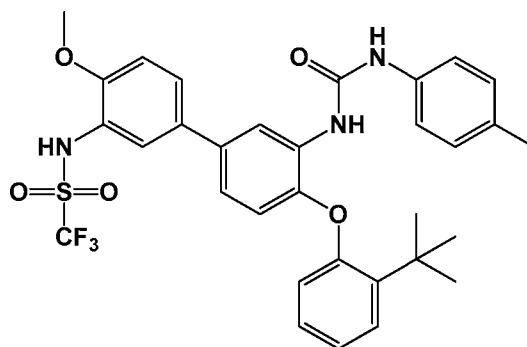
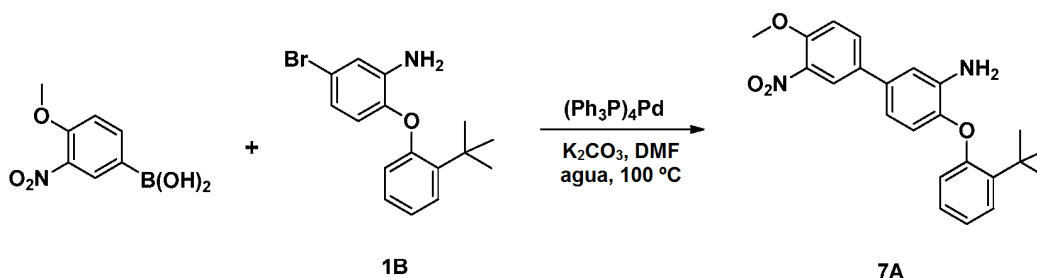
Ejemplo 6

4'-(2-*terc*-Butilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxamida

5

A una solución en agitación de ácido 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxílico (Ejemplo 2) (0,045 g, 0,091 mmol) en THF (0,2 ml)-DMF (0,1 ml) se le añadió CDI (0,022 g, 0,136 mmol). La solución se agitó 30 min a 60 °C, después se enfrió a TA y se trató con metanosulfonamida (0,013 g, 0,136 mmol) y DBU (0,025 ml, 0,164 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a TA, después se purificó mediante HPLC prep. (columna Axia Luna 21 x 100 mm, gradiente MeOH-agua-TFA) para proporcionar 4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-2-carboxamida (0,037 g, rendimiento del 71 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,18(s a, 1H); 9,33 (s, 1 H); 8,47 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,59 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,44-7,54 (m, 4H); 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,27 (td, 1H, J = 7,6, 1,8 Hz); 7,16 (td, 1H, J = 7,6, 1,3 Hz); 7,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,93 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 6,66 (d, J = 8,4 Hz); 3,15 (s a, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,43 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

20 N-(4'-(2-*terc*-Butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida25 7A. 4-(2-*terc*-Butilfenoxi)-4'-metoxi-3'-nitrobifenil-3-amina

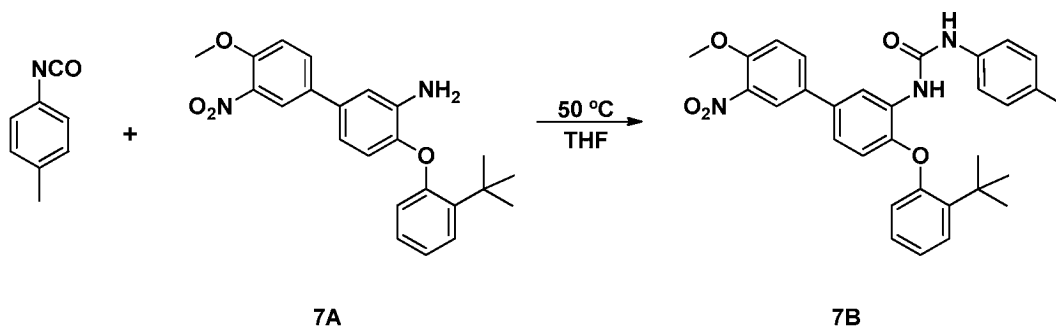
Una mezcla de ácido 4-metoxi-3-nitrofenilborónico (1B) (0,355 g, 1,800 mmol) y 5-bromo-2-(2-*terc*-butilfenoxi)anilina (0,320 g, 1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,050 mmol) en DMF desgasificada (Volumen: 6 ml) se trató con carbonato potásico ac. (2,000 ml, 3,00 mmol) y se colocó en nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h, después se enfrió. La suspensión oscura se diluyó con agua y se extrajo dos veces con cloroformo. El extracto orgánico combinado se secó, se destiló y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con EtOAc-hexanos) para proporcionar, después de la retirada del disolvente, 4-(2-*terc*-butilfenoxi)-4'-

30

metoxi-3'-nitrobifenil-3-amina (0,33 g, rendimiento del 80 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,85 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 7,8, 1,7 Hz); 7,12-7,19 (m, 2H); 7,04 (td, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz); 6,83 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz); 6,70 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2); 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 5,00 (s a, 2H); 3,95 (s, 3H); 1,42 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 393 [M+H]⁺.

5

7B. 1-(4-(2-*tert*-Butilfenoxi)-4'-metoxi-3'-nitrobifenil-3-il)-3-p-tolilurea

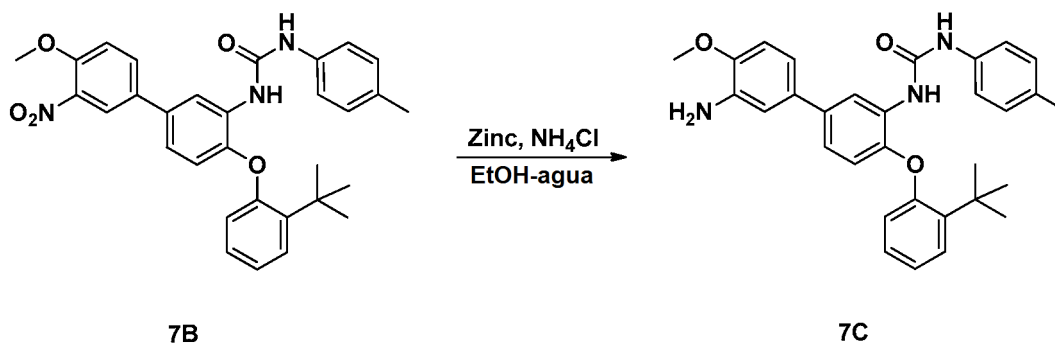


10 A una solución en agitación de 4-(2-*tert*-butilfenoxi)-4'-metoxi-3'-nitrobifenil-3-amina (7A) (0,12 g, 0,306 mmol) en THF (Volumen: 1 ml) se le añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (0,061 g, 0,459 mmol). La solución se agitó 1 h a 50 °C, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con EtOAc-hexanos) para proporcionar 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-4'-metoxi-3'-nitrobifenil-3-il)-3-p-tolilurea (0,15 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,30(s, 1H); 8,57 (d, 1 H, J = 2,2 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,89 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz); 7,43-7,49 (m, 2H); 7,35 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,21-7,29 (m, 2H); 7,16 (td, 1H, J = 7,6, 1,3 Hz); 7,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 3,96 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,41 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 526 [M+H]⁺.

15

20

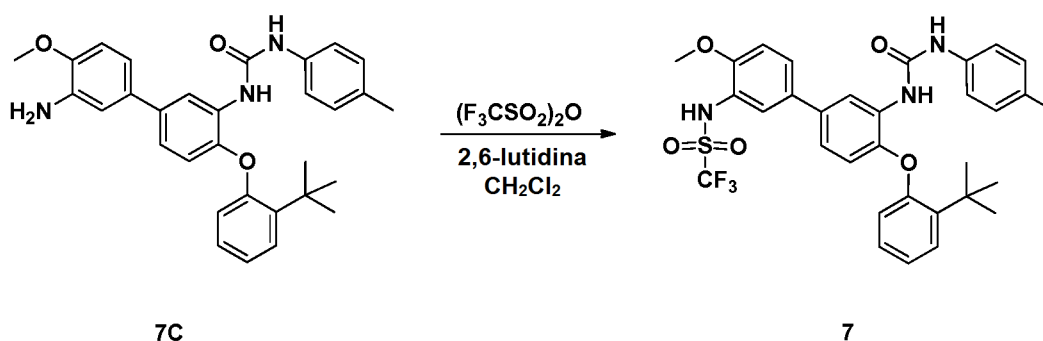
7C. 1-(3'-Amino-4-(2-*tert*-butilfenoxi)-4'-metoxibifenil-3-il)-3-p-tolilurea



25

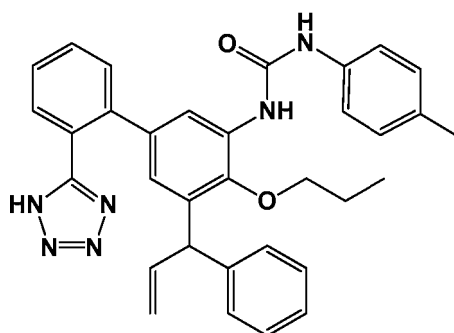
30

A una solución en agitación de 1-(4-(2-*tert*-butilfenoxi)-4'-metoxi-3'-nitrobifenil-3-il)-3-p-tolilurea (0,12 g, 0,228 mmol) en etanol (Volumen: 5 ml) se le añadieron zinc (0,149 g, 2,283 mmol) y cloruro de amonio (0,122 g, 2,283 mmol). La mezcla se trató con 1 ml de agua y se calentó a reflujo. La reacción se dejó enfriar a TA con agitación durante 1 h, después se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3'-amino-4-(2-*tert*-butilfenoxi)-4'-metoxibifenil-3-il)-3-p-tolilurea (0,1 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27(s, 1H); 8,47 (d, 1 H, J = 2,2 Hz); 8,35 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,23 (td, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz); 7,04-7,16 (m, 4H); 6,90 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 6,81-6,87 (m, 2H); 6,75 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz); 6,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 4,80 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,42 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 496 [M+H]⁺.

7. 1 N-(4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

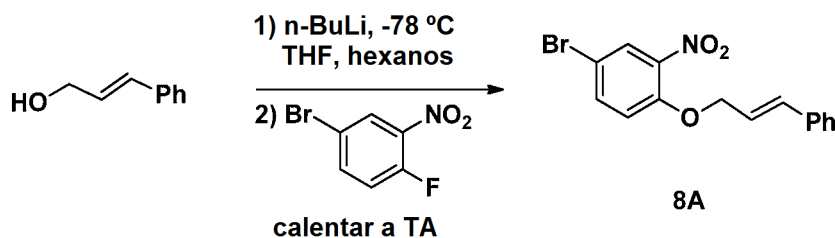
- 5 A una solución en agitación de 1-(3'-amino-4-(2-*terc*-butilfenoxi)-4'-metoxibifenil-3-il)-3-*p*-tolilurea (0,025 g, 0,050 mmol) en diclorometano (Volumen: 1 ml) se le añadió 2,6-lutidina (0,012 ml, 0,101 mmol) seguido de trifluorometanosulfónico anhídrido (0,013 ml, 0,076 mmol). La solución se agitó 30 min a TA, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con EtOAc-hexanos). La concentración de la fracción apropiada proporcionó N-(4'-(2-*terc*-butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-*p*-tolilureido)bifenil-3-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (0,017 g, rendimiento del 51,0 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,29(s, 1H); 8,51 (d, 1 H, J = 2,2 Hz); 8,46 (s, 1H); 7,57 (d a, 1H, J = 8,8 Hz); 7,40-7,48 (m, 2H); 7,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,19-7,27 (m, 2H); 7,11-7,18 (m, 2H); 7,09 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,85 (dd, 1H, J = 6,6, 1,3 Hz); 6,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 3,87 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 1,42 (s, 9H). EM (ES): *m/z* = 628 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 8

1-(5-(1-Fenilalil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(*p*-tolil)urea

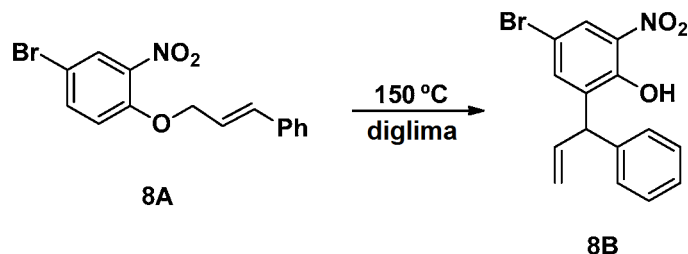
20

8A. 4-Bromo-1-(cinnamiloxi)-2-nitrobenceno



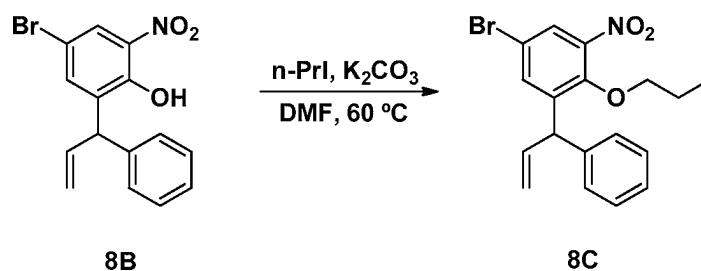
- 25 A una solución en agitación, enfriada (-78 °C) de (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (2,415 g, 18,00 mmol) en THF (3 ml) se le añadió *n*-butillitio (5,76 ml, 14,40 mmol), gota a gota durante 4-5 min. La solución se agitó durante 5 min a -78 °C, después se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,64 g, 12 mmol) y se dejó calentar a TA con agitación. Se continuó agitando a TA durante 30 min, tiempo después del cual la reacción se transfirió en HCl ac., y esta mezcla se extrajo con éter. El extracto orgánico se secó, se destiló y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó un sólido oleoso de color amarillo. Este se trituró con heptano para proporcionar 4-bromo-1-(cinnamiloxi)-2-nitrobenceno (2,2 g, rendimiento del 52,1 %) en forma de un polvo amarillo pálido, pf 95-97 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,13(d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,84 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,47 (d, 2 H, J = 7,3 Hz); 7,42 (d, 1H, J = 9,2 Hz); 7,35 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 16,1 Hz); 6,46 (dt, 1H, J = 16,1, 5,8 Hz); 4,92 (d, 2H, J = 5,9 Hz).

8B. (+/-)-4-Bromo-2-nitro-6-(1-fenilalil)fenol



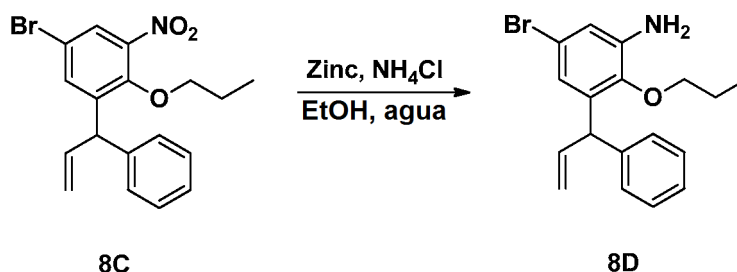
- 5 Una solución de 4-bromo-1-(cinnamiloxy)-2-nitrobenzene (8A) (1,5 g, 4,49 mmol) en diglima (3 ml) se puso en nitrógeno y se calentó a 150 °C durante 36 h. La reacción se enfrió y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con hexanos hasta éter al 15 %-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4-bromo-2-nitro-6-(1-fenilalil)fenol (1,08 g, rendimiento del 68,4 %) en forma de un sólido oleoso de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,73(s a, 1H); 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,62 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,31 (t, 2 H, J = 7,4 Hz); 7,16-7,25 (m, 3H); 6,39 (ddd, 1H, J = 17,1, 10,1, 7,5 Hz); 5,23 (d, 1H, J = 10,1 Hz); 5,15 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 5,00 (d, 1H, J = 17,2 Hz).
- 10

8C. (+/-)-5-Bromo-1-nitro-3-(1-fenilalil)-2-propoxibenceno



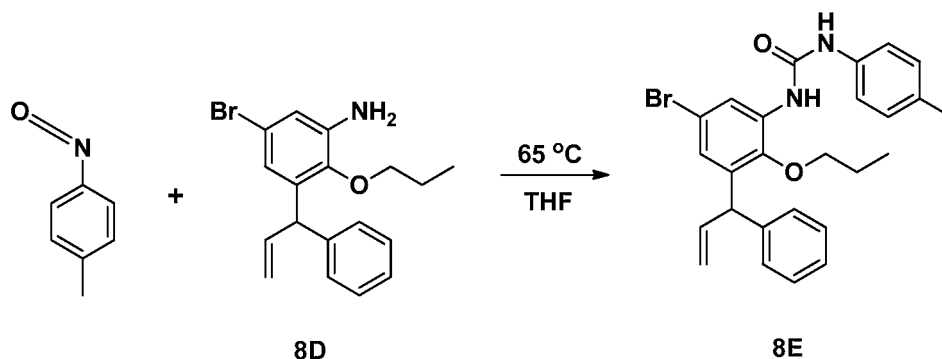
- 15 A una solución de 4-bromo-2-nitro-6-(1-fenilalil)fenol (8B) (0,3 g, 0,898 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato potásico (0,372 g, 2,69 mmol) seguido de 1-yodopropano (0,763 g, 4,44 mmol). Esta mezcla se llevó a 60 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió, se detuvo con HOAc glacial y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con éter-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 2-(aliloxi)-5-bromo-1-nitro-3-(1-fenilalil)benceno (0,32 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,10 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,36 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 7,27 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 6,42 (ddd, 1H, J = 17,0, 10,1, 1,1 Hz); 5,29 (dd, 1H, J = 10,1, 1,1 Hz); 5,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,04 (d, 1H, J = 17 Hz); 3,63-3,83 (m, 2H); 1,60-1,71 (m, 2H); 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz).
- 20

8D. (+/-)-5-Bromo-3-(1-fenilalil)-2-propoxianilina



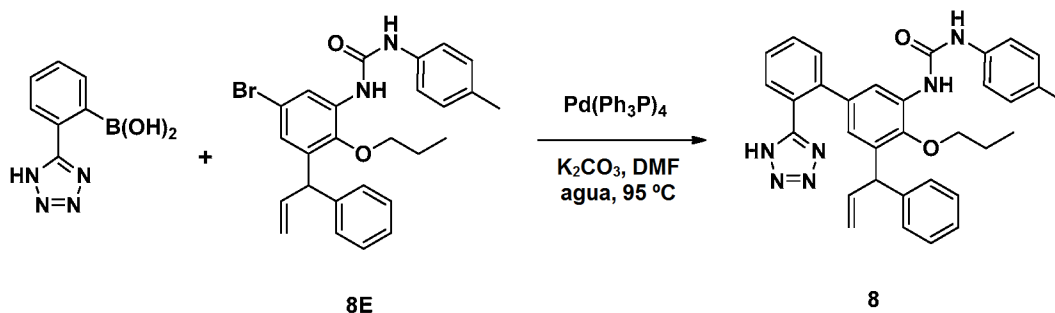
- 30 A una solución de 5-bromo-1-nitro-3-(1-fenilalil)-2-propoxibenceno (8C) (0,02 g, 0,053 mmol) en etanol (4 ml) se le añadieron 0,5 ml de agua seguido de cloruro de amonio (0,043 g, 0,797 mmol). Esta mezcla se agitó 5 min, después se trató con zinc (0,052 g, 0,797 mmol). La reacción se agitó 15 min, después se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y se destiló para proporcionar un aceite de color ámbar. EM (ES): *m/z* = 346 [M+H]⁺. HPLC Tr: 4,65¹.
- 35

8E. (+/-)-1-(5-Bromo-3-(1-fenilalil)-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea



5 El material en bruto de la etapa 8D se disolvió en 0,5 ml de THF ay se trató con 1-isocianato-4-metilbenceno (0,014 g, 0,106 mmol). La solución se calentó a 65 °C durante 1 h, después se enfrió y se agitó a TA. La reacción se trató con 0,01 ml de N,N-dimetiletilendiamina y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con éter-heptano). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 1-(5-bromo-3-(1-fenilalil)-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea (0,02 g, rendimiento del 74,6 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,24 (1 H, s); 8,22 (1 H, d, J = 2,4 Hz); 8,17 (1 H, s); 7,29-7,35 (m, 4H); 7,16-7,24 (m, 3H); 7,09 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 6,35 (ddd, 1H, J = 17,2, 10,1, 7,3 Hz); 5,23 (d, 1H, J = 10,1 Hz); 5,06 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,97 (d, H, J = 17,0 Hz); 3,55-3,71 (m, 2H); 2,24 (s, 3H), 1,75-1,86 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz). EM (ES): m/z = 479 [M+H]⁺.

15 8. (+/-)-1-(5-(1-Fenilalil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

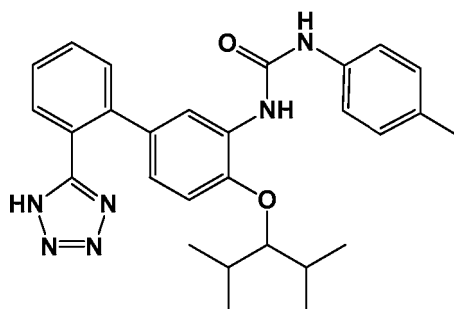


20 Una suspensión de ácido (2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)borónico (0,016 g, 0,083 mmol) y 1-(5-bromo-3-(1-fenilalil)-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea (8E) (0,02 g, 0,042 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,82 mg, 4,17 μmol) en DMF desgasificada (1 ml) se trató con carbonato potásico ac. (0,139 ml, 0,209 mmol). Esta mezcla se puso en nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se llevó a pH 4 con HOAc glacial, se filtró y se purificó por HPLC prep. (columna Axia Luna C18 30 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA). La concentración de la fracción apropiada proporcionó 1-(5-(1-fenilalil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3 -il)-3-(p-tolil)urea (0,013 g, rendimiento del 54,4 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,2 (s, 1H); 8,07 (m, 2H); 7,50-7,69 (m, 4H); 7,32 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 7,26 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 7,17 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,93 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 5,97 (ddd, 1H, J = 17,0, 10,1, 6,8 Hz); 5,08 (d, 1H, J = 10,1 Hz); 4,98 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 4,72 (d, H, J = 17,0 Hz); 3,45-3,68 (m, 2H); 2,23 (s, 3H), 1,74-1,83 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz). EM (ES): m/z = 545 [M+H]⁺.

30

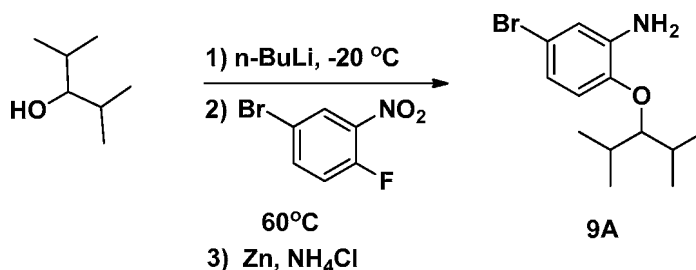
Ejemplo 9

1-(4-((2,4-Dimetilpentan-3-il)oxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



5

9A. 5-Bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)anilina



10

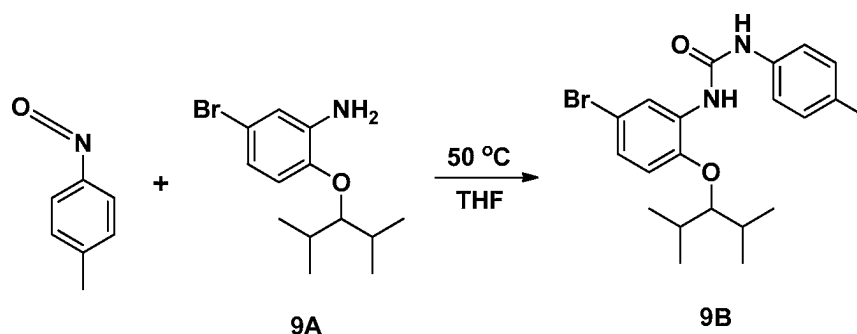
A una solución en agitación, enfriada (-20 °C) de 2,4-dimetilpentan-3-ol (0,523 g, 4,50 mmol) en THF (4 ml) se le añadió n-BuLi (1,680 ml, 4,20 mmol) durante 1 min. La solución se agitó 10 min a -20 °C, después se calentó hasta 40 °C y se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (0,660 g, 3 mmol). Esto dio lugar a una exotermia o una liberación de gas porque había suficiente volumen en el vial que contenía todo. La solución se calentó a 60 °C y se agitó 30 min. La reacción se diluyó con 3:1 de éter-heptano y se lavó secuencialmente con HOAC ac. al 10 % y bicarbonato sódico ac. sat. La fase orgánica se secó y se destiló para proporcionar 4-bromo-1-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)-2-nitrobenzene (0,94 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Una muestra de 0,90 g de este material se disolvió en etanol (8 ml) y se trató con 2 ml de agua seguido de cloruro de amonio (0,914 g, 17,08 mmol). La mezcla resultante se agitó 5 min a TA, después se trató con zinc (1,117 g, 17,08 mmol). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, después se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y se destiló para proporcionar 5-bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)anilina (0,81 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (ES): $m/z = 286 [M+H]^+$. HPLC T_r: 2,51^q.

15

20

9B. 1-(5-Bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)fenil)-3-(p-tolil)urea

25

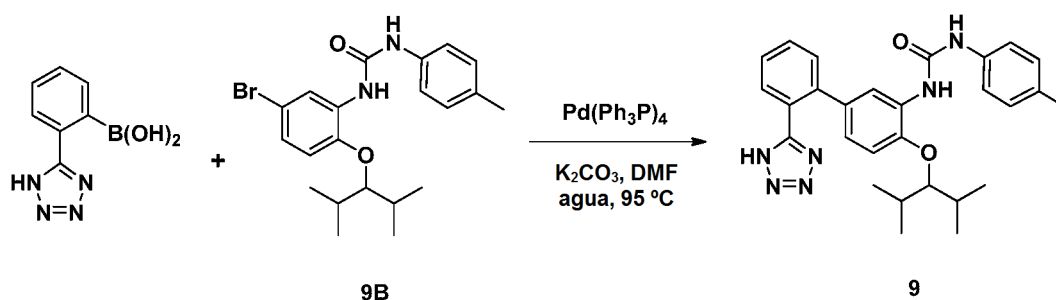


A una solución de 5-bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)anilina (9A) (0,16 g, 0,559 mmol) en THF (0,4 ml) se le añadió 1-isocianato-4-metilbenzene (0,089 g, 0,671 mmol). La solución se agitó 1 h a 50 °C, después se enfrió y se inactivó con 0,02 ml de N,N-dimetiletildiamina. La reacción se concentró parcialmente, se purificó por cromatografía ISCO (gradiente de hexanos-EtOAc). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0,18 g (72 %) de 1-(5-bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)fenil)-3-(p-tolil)urea en forma de una espuma incolora. EM (ES): $m/z = 421 [M+H]^+$. HPLC T_r: 2,82^q.

30

35

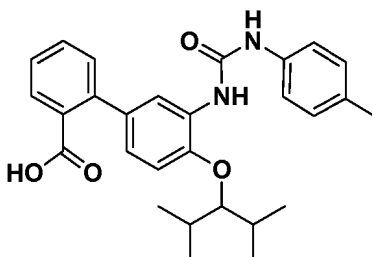
9. 1-(4-((2,4-Dimetilpentan-3-il)oxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 9B usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 485 [M+H]^+$. HPLC T_r : 2,64^o.

Ejemplo 10

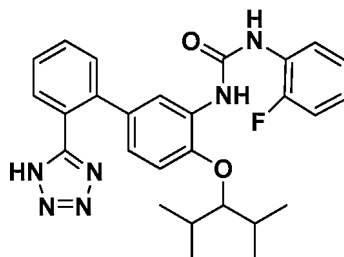
- 10 Ácido 4'-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 9B y ácido 2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 461 [M+H]^+$. HPLC T_r : 2,67^o.

Ejemplo 11

- 20 1-(4-((2,4-Dimetilpentan-3-il)oxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea



11A. 1-(5-Bromo-2-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)fenil)-3-(2-fluorofenil)urea

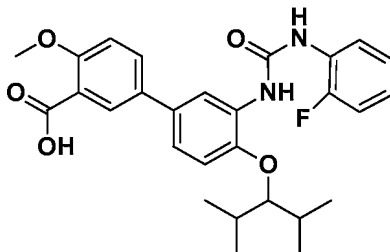
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 9A y 2-fluorofenilisocianato usando el procedimiento para la conversión de 9A a 9B. EM (ES): $m/z = 423 [M+H]^+$. HPLC T_r : 2,80^o.

11. 1-(4-((2,4-Dimetilpentan-3-il)oxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 11A usando el procedimiento para la conversión de 9B a 9. EM (ES): $m/z = 489 [M+H]^+$. HPLC T_r : 2,59^o.

Ejemplo 12

Ácido 4'-((2,4-dimetilpentan-3-il)oxi)-3'-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

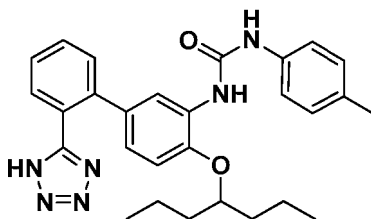


5

El compuesto del título se preparó a partir de 11A y ácido 3-carboxi-4-metoxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 495$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,65^q.

10 Ejemplo 13

1-(4-(Heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



15

13 A. 5-Bromo-2-(heptan-4-iloxi)anilina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-bromonitrobenzenu y 4-heptanol usando el procedimiento para la preparación de 9A. EM (ES): $m/z = 397$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 1,67^q.

20

13B. 1-(5-Bromo-2-(heptan-4-iloxi)fenil)-3-(p-tolil)urea

El compuesto del título se preparó a partir de 13A a 45 °C usando el procedimiento para la conversión de 9A a 9B. EM (ES): $m/z = 421$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 3,28^q.

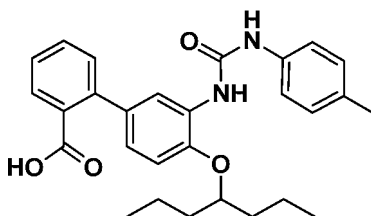
25

13. 1-(4-(Heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea El compuesto del título se preparó a partir de 13B usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 485$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,69^q.

Ejemplo 14

30

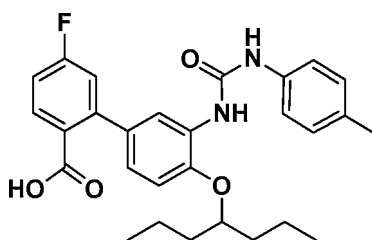
Ácido 4'-(heptan-4-iloxi)-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 13B y ácido 2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 461$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,73^q.

Ejemplo 15

Ácido 5-fluoro-4'-(heptan-4-iloxi)-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

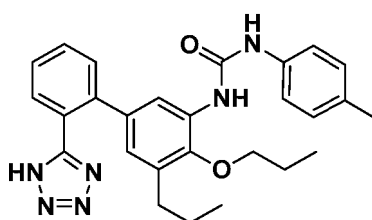


5

El compuesto del título se preparó a partir de 13B y ácido 5-fluoro-2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 479$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,79^q.

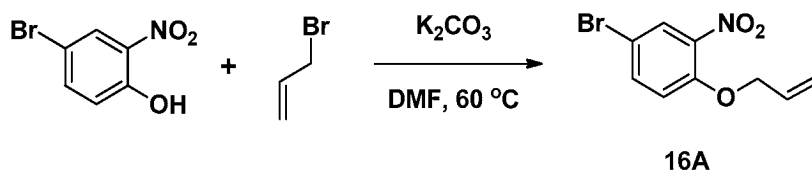
10 Ejemplo 16

1-(5-(1-Fenilalil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



15

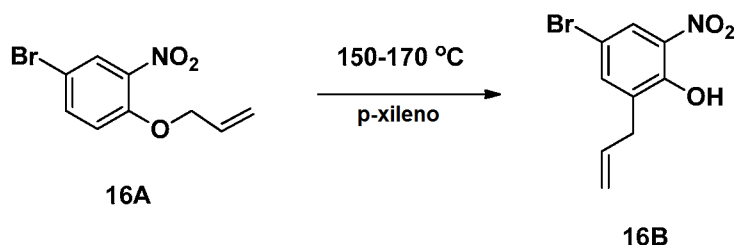
16A. 1-(Aliloxi)-4-bromo-2-nitrobenzono



20 A una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (2,180 g, 10 mmol) en DMF caliente (10 ml) (60 °C), se le añadió carbonato potásico (2,76 g, 20,00 mmol). La mezcla se agitó durante 2-3 min, después se trató con 3-bromoprop-1-eno (1,298 ml, 15,00 mmol). La reacción se agitó 30 min a 60 °C, cambiando gradualmente de color de color naranja brillante a color amarillo pálido. La reacción se transfirió en 100 ml de agua con agitación, y el precipitado resultante se filtró, se enjuagó con agua, y se secó al aire para proporcionar 1-(aliloxi)-4-bromo-2-nitrobenzono (2,51 g, rendimiento del 92 %) en forma de un polvo de color pajizo, p_f 64-65 °C.

25

16B. 2-Alil-4-bromo-6-nitrofenol

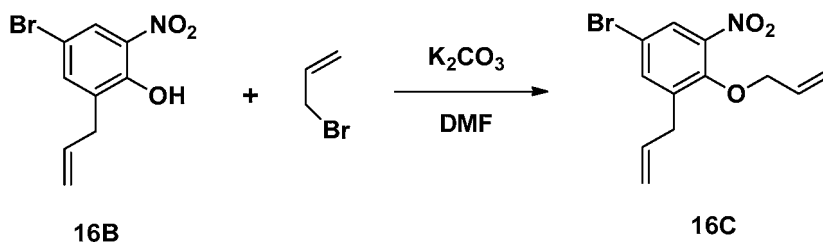


30

Una solución de 1-(aliloxi)-4-bromo-2-nitrobenzono (16A) (0,5 g, 1,937 mmol) en xileno (6 ml) se calentó a 150 °C durante una noche. Se bombeó una parte alícuota hasta sequedad y la RMN indicó que el producto de reordenamiento de Claisen está presente en aproximadamente el 10 %. La reacción se calentó durante una noche a 160 °C durante dos noches más y a 170 °C durante 6 h al día siguiente. La cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter del 5 % al 20 %-hexanos) proporcionó 2-alil-4-bromo-6-nitrofenol (0,25 g, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,62(s a, 1H); 8,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz) 7,66 (d, 1 H, $J = 2,6$ Hz); 5,90-6,00 (m, 1H); 5,05-5,12 (m, 2H); 3,39-3,44 (m, 2H).

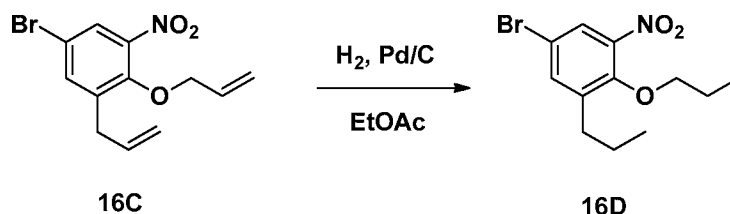
35

16C. 1-Alil-2-(aliloxi)-5-bromo-3-nitrobencono



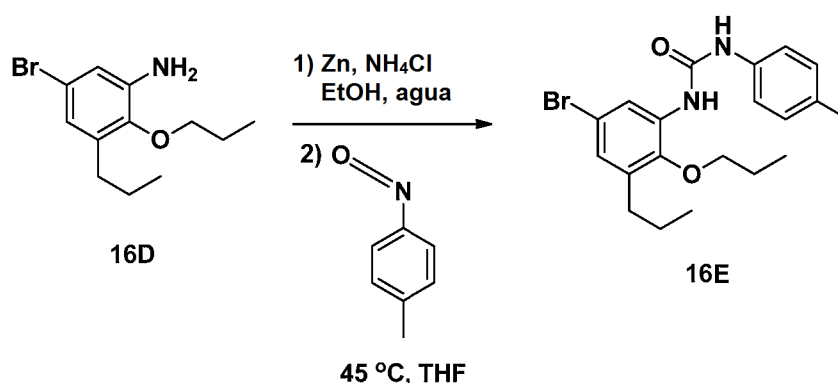
- 5 A una solución de 2-alil-4-bromo-6-nitrofenol (16B) (0,2 g, 0,775 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato potásico (0,214 g, 1,550 mmol) seguido de bromuro de alilo (0,101 ml, 1,162 mmol). La mezcla se agitó 64 h a TA, después se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto orgánico se secó y se destiló para proporcionar solvato de 1-alil-2-(aliloxi)-5-bromo-3-nitrobencono-éter dietílico (0,24 g, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (d, 1H, J = 2,6 Hz) 7,72 (d, 1 H, J = 2,6 Hz); 5,92-6,08 (m, 2H); 5,26-5,43 (m, 2H); 5,10-5,18 (m, 2H); 4,47-4,51 (m, 2H); 3,48 (s a, 2H, J = 6,4 Hz). (Resonancias del solvato de éter ignoradas en la interpretación).

16D. 5-Bromo-1-nitro-2-propoxi-3-propilbencono



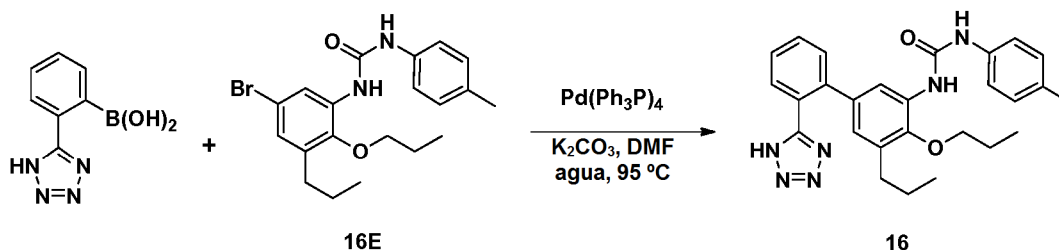
- 15 A una solución de 1-alil-2-(aliloxi)-5-bromo-3-nitrobencono (16C) (0,1 g, 0,335 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,018 g, 0,017 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La CLEM no es informativa, aunque la falta de fuertes corrientes iónicas sugiere que el grupo nitro no se está reduciendo. La reacción se trató con MgSO₄, se filtró y se destiló para proporcionar 5-bromo-1-nitro-2-propoxi-3-propilbencono (0,095 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (d, 1H, J = 2,4 Hz) 7,72 (d, 1 H, J = 2,6 Hz); 5,92-6,08 (m, 2H); 5,26-5,43 (m, 2H); 5,10-5,18 (m, 2H); 4,47-4,51 (m, 2H); 3,48 (s a, 2H, J = 6,4 Hz).

25 16E. 1-(5-Bromo-2-propoxi-3-propilfenil)-3-(p-tolil)urea



- 30 Una solución de 5-bromo-1-nitro-2-propoxi-3-propilbencono (16D) (0,09 g, 0,298 mmol) en etanol (4 ml) se trató con cloruro de amonio (0,239 g, 4,47 mmol) y la mezcla se agitó 5 min a TA. Se añadió zinc (0,292 g, 4,47 mmol) en dos porciones, separadas 2 min, y la mezcla se agitó 30 min a TA, después se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y se destiló para proporcionar 5-bromo-2-propoxi-3-propilanilina en forma de un aceite de color pardo. Este material se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 ml) y se trató con 1-isocianato-4-metilbencono (0,055 g, 0,411 mmol). La solución se agitó 2 h a 45 °C, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con éter-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 1-(5-bromo-2-propoxi-3-propilfenil)-3-(p-tolil)urea (0,08 g) en forma de un polvo blanquecino. EM (ES): *m/z* = 405 [M+H]⁺. Tr: 5,08'.

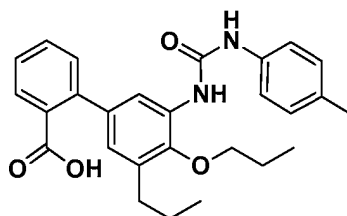
16. 1-(4-Propoxi-5-propil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



5 El compuesto del título se preparó a partir de 16E usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 471$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,16^k.

Ejemplo 17

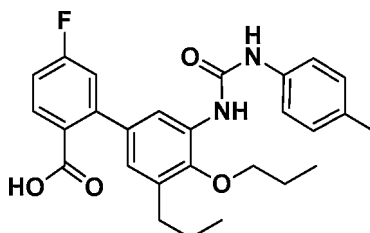
10 Ácido 4'-propoxi-3'-propil-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 16E y ácido 2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 447$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,23^k.

Ejemplo 18

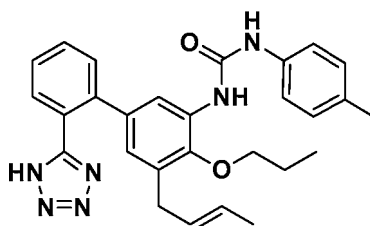
20 Ácido 5-fluoro-4'-propoxi-3'-propil-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó a partir de 16E y ácido 2-borono-4-fluorobenzoico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 465$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,29^k.

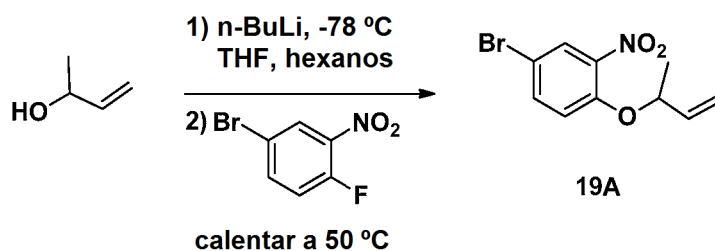
Ejemplo 19

(E)-1-(5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



30

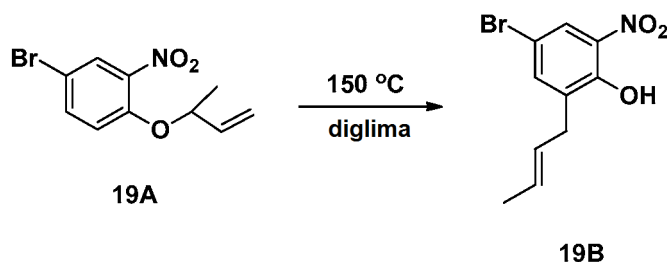
19 A. 4-Bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenzoceno



- 5 A una solución en agitación, enfriada (-78 °C) de but-3-en-2-ol (0,721 g, 10,00 mmol) en THF (7 ml) se le añadió N-butillitio (3,00 ml, 7,50 mmol), gota a gota durante 2-3 min. La solución se agitó durante 2-3 min, calentándose a 0 °C, y después se volvió a enfriar a -78 °C. La solución se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (1,100 g, 5 mmol), después se dejó calentar a TA con agitación. Se continuó agitando a TA durante 10 min, tiempo después del cual la reacción se calentó a 50 °C durante 20 min. La reacción se enfrió a TA, se transfirió en HCl ac. y esta
- 10 mezcla se extrajo con éter. El extracto orgánico se secó, se destiló y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter-hexanos) para proporcionar 4-bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenzoceno (1,3 g, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,77 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,32 (d, 2 H, J = 9,0 Hz); 5,87 (ddd, 1H, J = 17,0, 10,9, 6,1 Hz); 5,31 (d, 1H, J = 17,4 Hz); 5,13-5,22 (m, 2H); 1,36 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

15

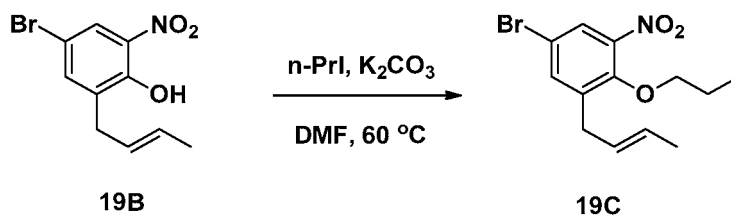
19B. (E)-4-Bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 19A usando el procedimiento para la conversión de 8A a 8B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,59(s a, 1H); 7,98 (d, 1H, J = 2,6 Hz) 7,63 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 5,46-5,61 (m, 2H); 3,30-3,36 (m, 2H); 1,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

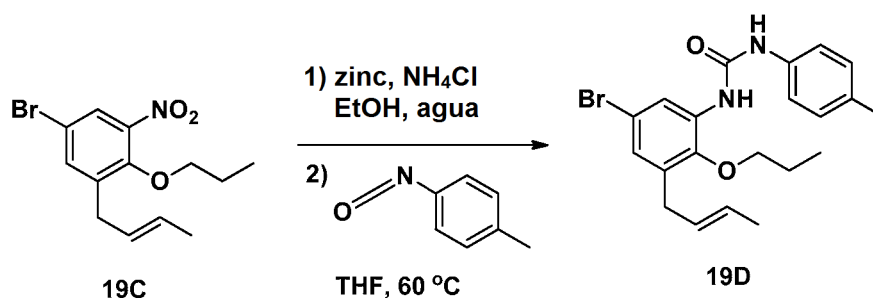
25

19C. 2-(Aliloxi)-5-bromo-1-nitro-3-(1-fenilalil)benzoceno



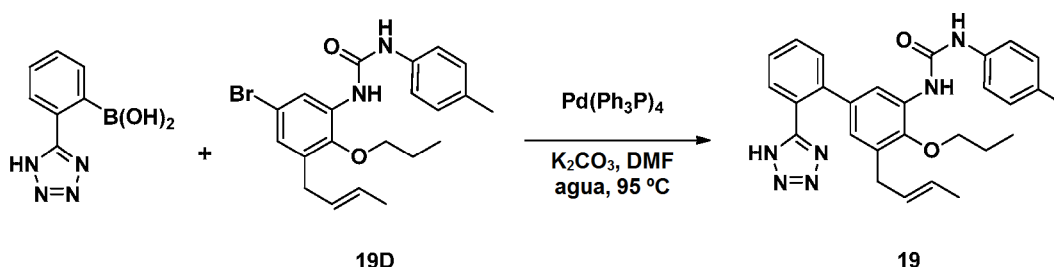
- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 19B usando el procedimiento para la conversión de 8B a 8C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (d, 1H, J = 2,6 Hz) 7,70 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 5,51-5,60 (m, 2H); 3,85 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,35-3,39 (m, 2H); 1,63-1,74 (m, 5H) 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

19D. (E)-1-(5-Bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea



5 El compuesto del título se preparó a partir de 19C usando los procedimientos para la conversión de 8C a 8E. EM (ES): $m/z = 419$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 3,24^f.

19. (E)-1-(5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

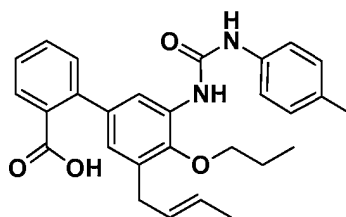


10

El compuesto del título se preparó a partir de 19D usando los procedimientos para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 483$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 2,87^f.

15 Ejemplo 20

Ácido (E)-3'-(but-2-en-1-il)-4'-propoxi-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

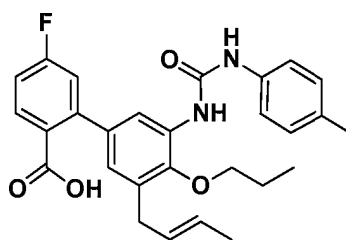


20

El compuesto del título se preparó a partir de 19D y ácido 2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 459$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 12,69^d.

25 Ejemplo 21

Ácido (E)-3'-(but-2-en-1-il)-5-fluoro-4'-propoxi-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

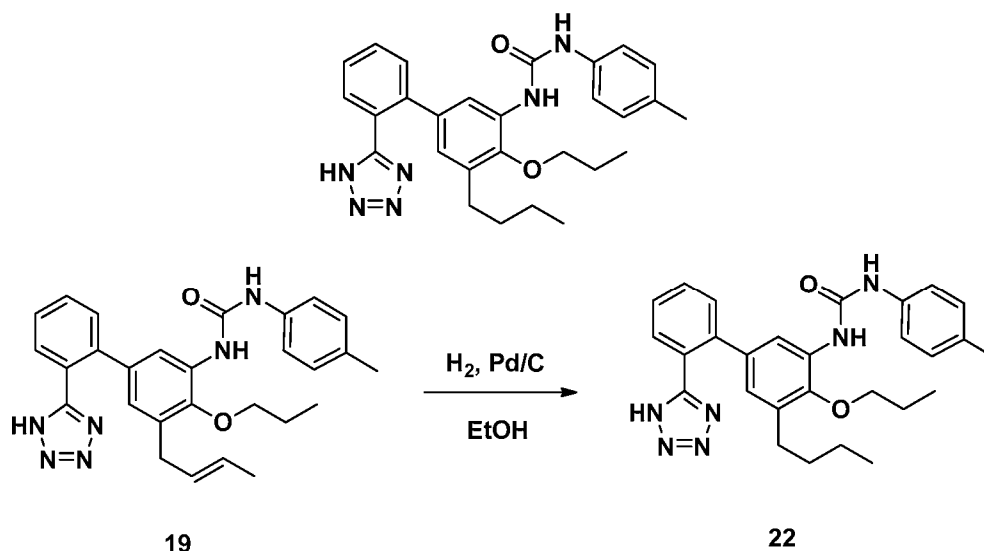


30

El compuesto del título se preparó a partir de 19D y ácido 2-carboxi-5-fluorofenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 477$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 12,93^d.

Ejemplo 22

1-(5-butil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



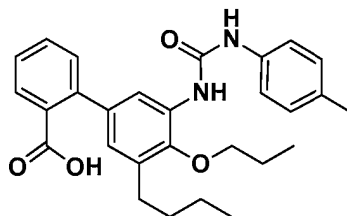
5

Una suspensión de (E)-1-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea (19) (0,02 g, 0,041 mmol) y paladio sobre carbono (4,41 mg, 0,041 mmol) se puso en una atmósfera de EE y se agitó durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración y la solución resultante se concentró. El residuo se liofilizó a partir de benceno para proporcionar 1-(5-butil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea (0,018 g, rendimiento del 85 %) en forma de un polvo de color blanco. EM (ES): $m/z = 485 [M+H]^+$. HPLC T_r : 12,72^d.

10

Ejemplo 23

15 Ácido 3'-butil-4'-propoxi-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

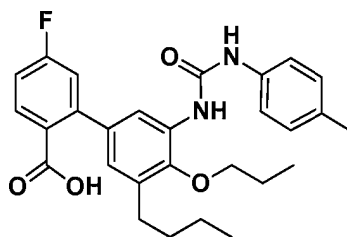


El compuesto del título se preparó a partir de 20 usando el procedimiento para la conversión de 19 a 22. EM (ES): $m/z = 461 [M+H]^+$. HPLC T_r : 12,84^d

20

Ejemplo 24

25 Ácido (E)-3'-(but-2-en-1-il)-5-fluoro-4'-propoxi-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



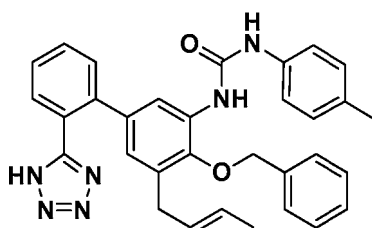
El compuesto del título se preparó a partir de 21 usando el procedimiento para la conversión de 19 a 22. EM (ES): $m/z = 479 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13,06^d.

30

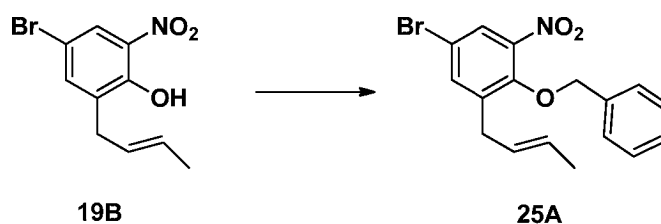
Ejemplo 25

(E)-1-(4-(Benciloxi)-5-(but-2-en-1-il)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

5



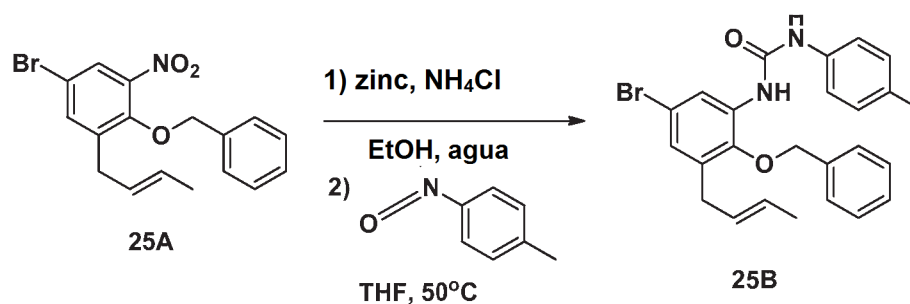
25A. (E)-2-(Benciloxi)-5-bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitrobenzene



10

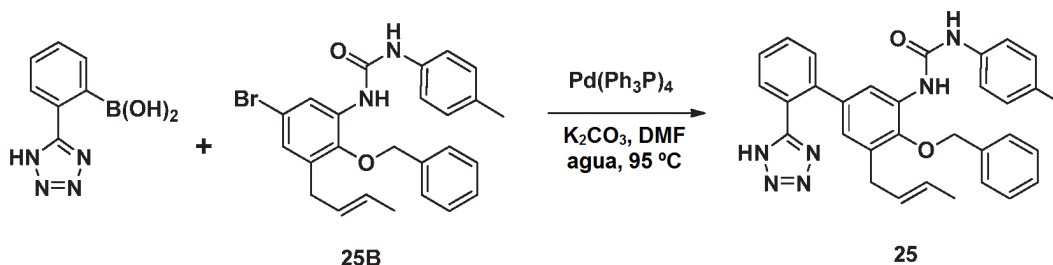
El compuesto del título se preparó a partir de 19B y bromuro de bencilo usando el procedimiento para la conversión de 8B a 8C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,73 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,38-7,44 (m, 5H); 5,50-5,55 (m, 2H); 4,97 (s, 2H); 3,36-3,39 (m, 2H); 1,63 (d, 3H, J = 4,2 Hz).

15 25B. (E)-1-(2-(Benciloxi)-5-bromo-3-(but-2-en-1-il)fenil)-3-(p-tolil)urea



20 El compuesto del título se preparó a partir de 25A usando los procedimientos para la conversión de 8C a 8E. EM (ES): *m/z* = 467 [M+H]⁺. HPLC T_r: 3,24'.

25. (E)-1-(4-(Benciloxi)-5-(but-2-en-1-il)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

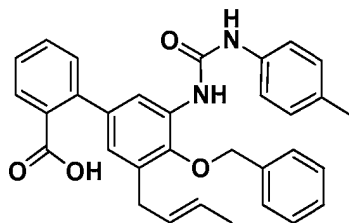


25

El compuesto del título se preparó a partir de 25B usando los procedimientos para la conversión de 8E a 8. EM (ES): *m/z* = 531 [M+H]⁺. HPLC T_r: 12,96^d.

Ejemplo 26

Ácido (E)-4'-(benciloxi)-3'-(but-2-en-1-il)-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

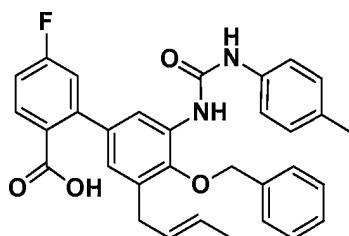


5

El compuesto del título se preparó a partir de 25B y ácido 2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 507$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 13,04^d.

10 Ejemplo 27

Ácido (E)-4'-(benciloxi)-3'-(but-2-en-1-il)-5-fluoro-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



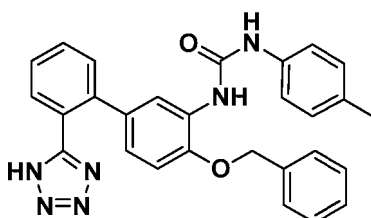
15

El compuesto del título se preparó a partir de 25B y ácido 5-fluoro-2-carboxifenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 525$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 13,27^d.

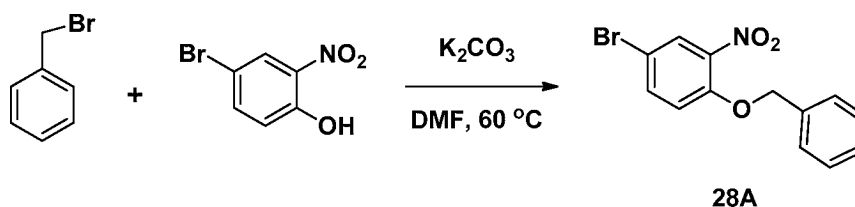
Ejemplo 28

20

1-(4-(Benciloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



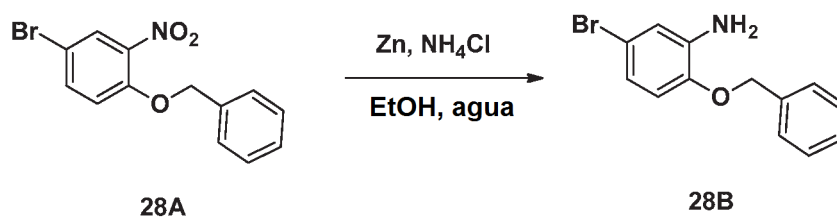
25 28A. 1-(Benciloxi)-4-bromo-2-nitrobenzene



28A

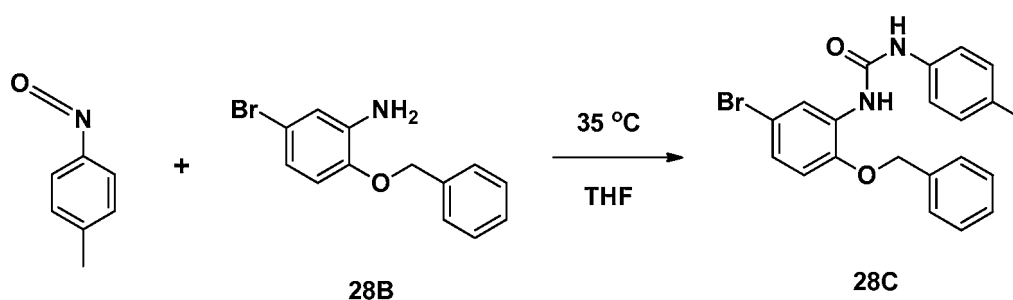
30 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-nitrofenol (2,180 g, 10 mmol) y bromuro de bencilo mediante el procedimiento usado para la preparación de 16A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 7,83 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,31 - 7,45(m, 6 H); 5,31 (s, 2H).

28B. 2-(Benciloxi)-5-bromoanilina



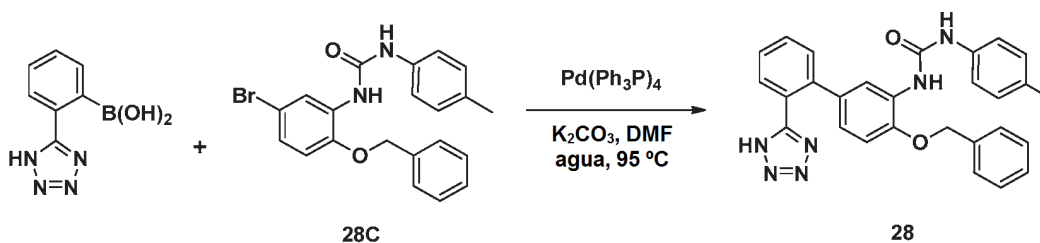
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 28A mediante el procedimiento usado para la conversión de 8C a 8D. EM (ES): $m/z = 280$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 1,80^o.

28C. 1-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-3-(p-tolil)urea



El compuesto del título se preparó a partir de 28B a 35 °C mediante el procedimiento usado para la conversión de 8D a 8E. EM (ES): $m/z = 411$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 2,95^f.

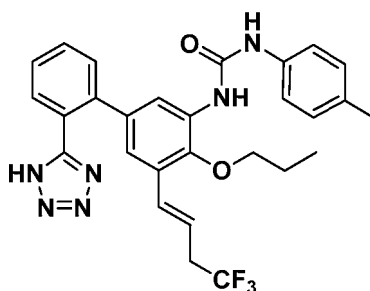
- 15 28. 1-(4-(Benciloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



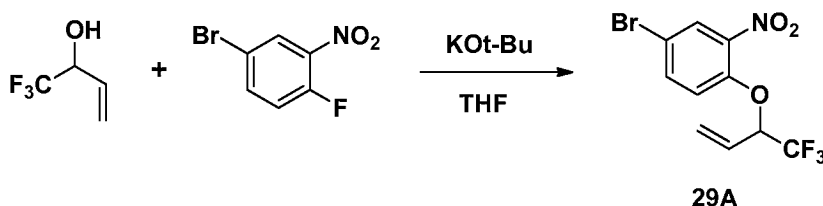
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 28C usando los procedimientos para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 477$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 12,32^d.

Ejemplo 29

- 25 (E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

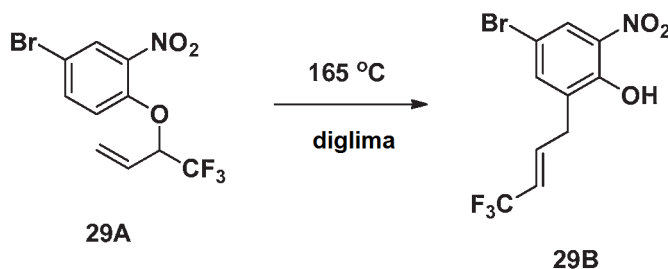


29A. 4-Bromo-2-nitro-1-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)benceno



5 A una solución de 1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ol (0,378 g, 3,00 mmol) en THF (3 ml) se le añadió *t*-butoxido potásico (3,00 ml, 3,00 mmol). La mezcla se agitó durante 2-3 min, después se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (0,440 g, 2 mmol). La solución oscura se agitó durante 1 h a TA. La reacción se transfirió en HCl ac. y esta mezcla se extrajo con éter. El extracto orgánico se secó, se destiló y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter-hexanos) para proporcionar 4-bromo-2-nitro-1-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)benceno (0,47 g, rendimiento del 64,9 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (d, 1 H, J = 2,6 Hz); 7,84 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,4 Hz); 7,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,84-6,01 (m, 2H); 5,74 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 5,66 (d, 1H, J = 9,9 Hz).

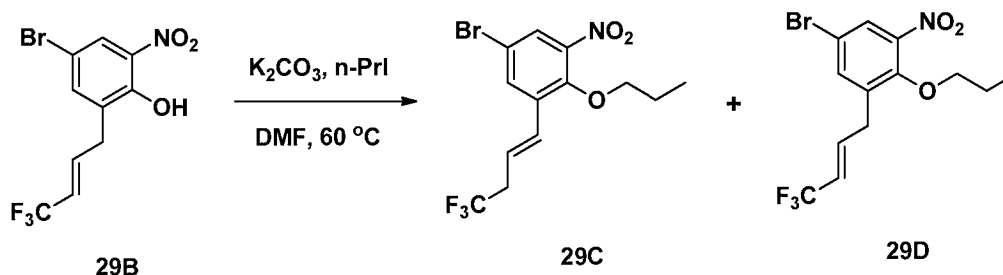
15 29B. (E)-4-Bromo-2-nitro-6-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)fenol



20 El compuesto del título se preparó a partir de 29A a 165 °C usando el procedimiento para la conversión de 8B a 8C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,73 (s a, 1H); 8,04 (d, 1H, J = 2,4 Hz) 7,74 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 6,54-6,67 (m, 1H); 5,90-6,00 (m, 1H); 3,55-3,9 (m, 2H).

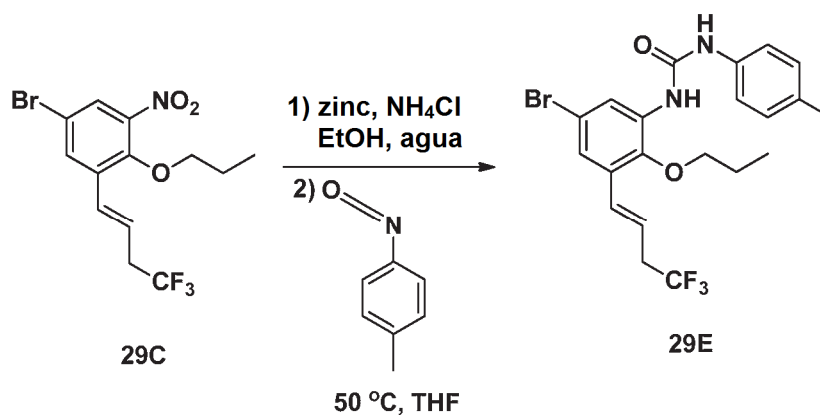
29C. (E)-5-Bromo-1-nitro-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)benceno y

25 29D, (E)-5-Bromo-1-nitro-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)benceno



30 A una solución de (E)-4-bromo-2-nitro-6-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)fenol (29B) (0,14 g, 0,429 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió carbonato potásico (0,178 g, 1,288 mmol). La mezcla resultante se agitó 10 min a TA, después se trató con 1-yodopropano (0,219 g, 1,288 mmol). Esta mezcla se agitó 2 h a 60 °C, tiempo después del cual la TLC indicó la formación de un nuevo punto a un R_f significativamente más alto, un nuevo punto a un R_f ligeramente más alto y SM. La mezcla se trató con 0,05 g más de yoduro y se agitó 7 h más a 60 °C, después durante una noche a TA. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice (elución de gradiente con éter-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó (E)-5-bromo-1-nitro-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)benceno (0,06 g, rendimiento del 36,1 %), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz) 8,07 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 6,86(d, 1H, J = 15,9 Hz); 6,50 (dt, 1H, J = 16,1, 7,1 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 6,6Hz); 3,28-3,39 (m, integración indeterminada debido al pico de agua); 1,66-1,76 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz) y (E)-5-bromo-1-nitro-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)benceno (0,05 g, rendimiento del 30,1 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz) 7,80 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 6,60-6,68 (m, 1H); 5,98-6,09 (m, 1H); 3,86 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,54-3,64 (m, 2H); 1,64-1,74 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz).) en forma de aceites de color amarillo pálido.

29E. (E)-1-(5-Bromo-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)-3-(p-tolil)urea

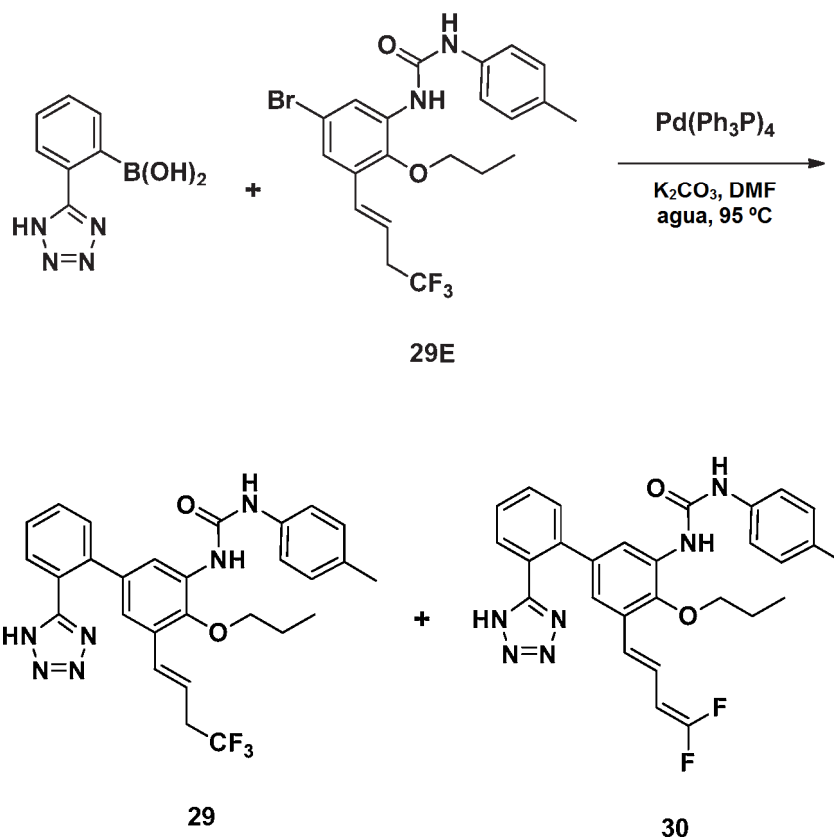


5

El compuesto del título se preparó a partir de 29C usando los procedimientos para la conversión de 16D a 16E. EM (ES): $m/z = 473$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 5,08^l.

10

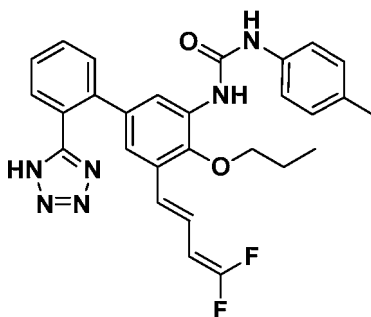
29. (E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



15 El compuesto del título se preparó a partir de 29E usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 537$ [M+H]⁺. HPLC T_r: 12,46^d.

Ejemplo 30

(E)-1-(5-(4,4-Difluorobuta-1,3 -dien-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5 -il)-[1,1'-bifenil]-3 -il)-3 -(p-tolil)urea

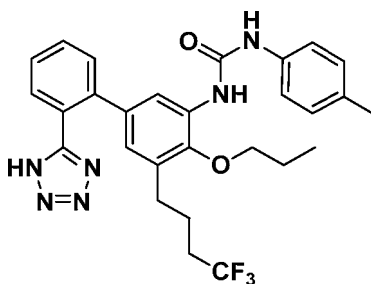


5

El compuesto del título se preparó como un subproducto en la conversión de 29E en 29, usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 517$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 4,72^l.

10 Ejemplo 31

1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5 -(4,4,4-trifluorobutil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



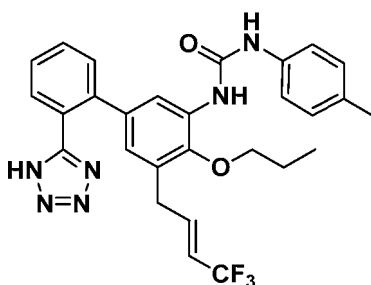
15

El compuesto del título se preparó a partir de 29 usando el procedimiento para la conversión de 19 a 22. EM (ES): $m/z = 539$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 12,52^d

Ejemplo 32

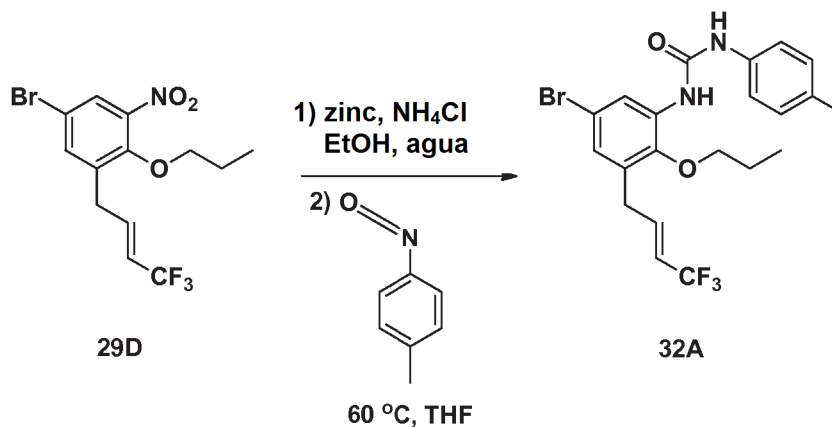
20

(E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea



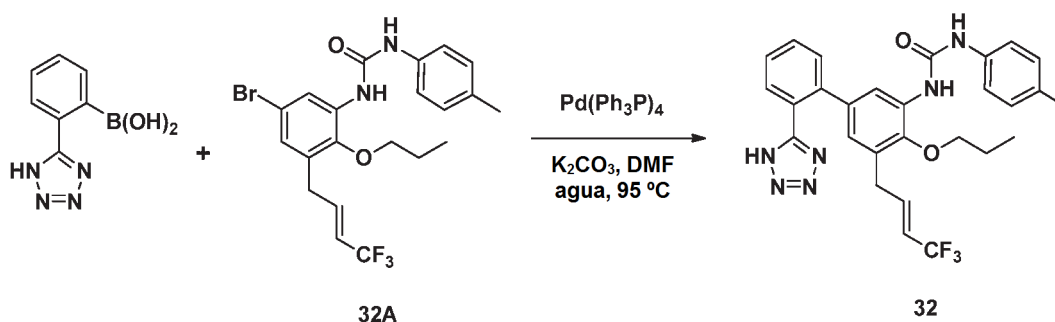
25

32A. (E)-1-(5-Bromo-2-propoxi-3-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)fenil)-3-(p-tolil)urea



5 El compuesto del título se preparó a partir de 29D usando los procedimientos para la conversión de 16D a 16E. EM (ES): $m/z = 473$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC Tr: 2,80⁹.

32. (E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea

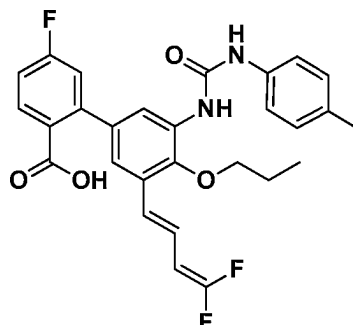


10

El compuesto del título se preparó a partir de 32A usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC Tr: 12,45^d

15 Ejemplo 33

Ácido (E)-3'-(4,4-difluorobuta-1,3 -dien-1-il)-5 -fluoro-4'-propoxi-5'-(3 -(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

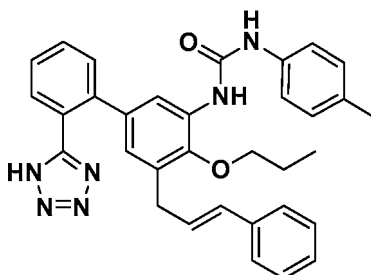


20

El compuesto del título se preparó a partir de 32A y ácido 2-carboxi-5-fluorofenilborónico usando el procedimiento para la conversión de 8E a 8. EM (ES): $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC Tr: 3,07^r.

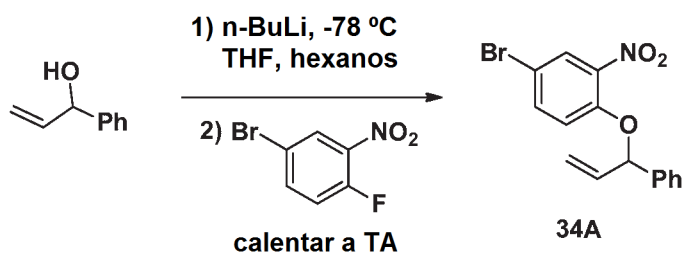
Ejemplo 34

(E)-1-(5-Cinnamil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea



5

34A. (+/-)-4-Bromo-2-nitro-1-((1-fenilalil)oxi)benceno

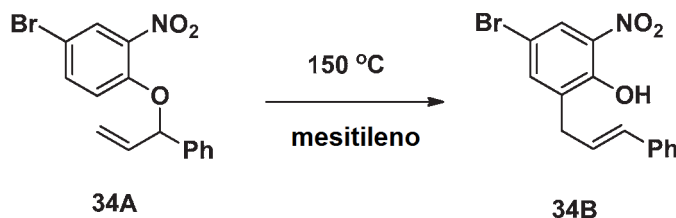


10

El compuesto del título se preparó a partir de 1-fenilprop-2-en-1-ol y 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene mediante el procedimiento descrito en 8A. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,10 (d, 1 H, $J = 2,6$ Hz); 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,0, 2,6$ Hz); 7,28-7,44 (m, 6 H); 6,20 (d, 1H); 6,02 (ddd, 1H, $J = 17,0, 10,6, 6,4$ Hz); 5,42 (dt, 1H, $J = 17,2, 1,3$ Hz); 5,26 (dt, 1H, $J = 10,3, 1,1$ Hz).

15

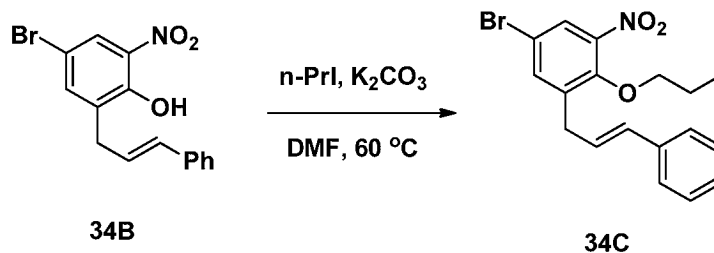
34B. 4-Bromo-2-cinnamil-6-nitrofenol



20 Una solución de 4-bromo-2-nitro-1-((1-fenilalil)oxi)benceno (34A) (0,1 g, 0,299 mmol) en mesitileno (0,5 ml) se calentó a 150 °C durante 2 h, después se enfrió y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente con éter-hexanos). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4-bromo-2-cinnamil-6-nitrofenol (0,075 g, rendimiento del 71,3 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,68(s, 1H); 8,01 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz) 7,73 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz); 7,40 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,30 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,21 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,37-6,51 (m, 2H); 3,57 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz).

25

34C. 5-Bromo-1-cinnamil-3-nitro-2-propoxibenceno



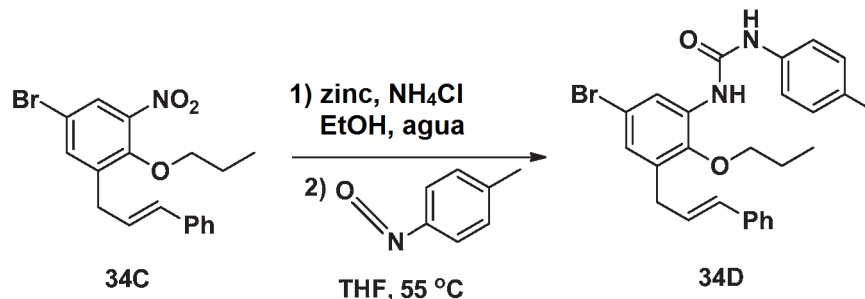
30

El compuesto del título se preparó a partir de 34B mediante el procedimiento descrito para la conversión de 8B en 8C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,04 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz) 7,81 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz);

7,31 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 7,22 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,52 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 6,43 (dt, 1H, J = 15,9, 6,4 Hz); 3,90 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 3,62 (d, 2H, J = 6,6 Hz); 1,68-1,77 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

34D. (E)-1-(5-Bromo-3-cinnamil-2-propoxifenil)-3-(p-tolil)urea

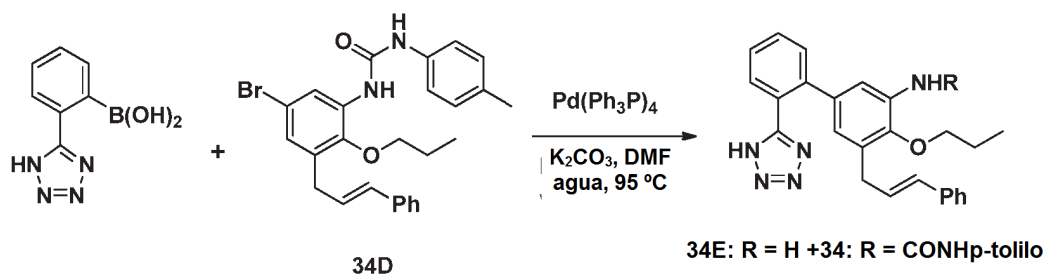
5



El compuesto del título se preparó a partir de 34C mediante los procedimientos descritos para la conversión de 8C en 8E. EM (ES): $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 2,95^o.

10

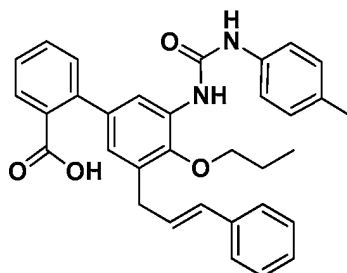
34. (E)-1-(5-Cinnamil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea



15 El compuesto del título se preparó a partir de 34D mediante el procedimiento descrito para la conversión de 8E en 8 excepto que la reacción se ejecutó durante 18 h. Como resultado del tiempo de reacción prolongado, se aisló algo de anilina 34E además del producto esperado 34. EM (ES): $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 13,11^d. 34E: EM (ES): $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 2,41^f.

20 Ejemplo 35

Ácido 3'-cinnamil-4'-propoxi-5'-(3-p-tolilureido)bifenil-2-carboxílico

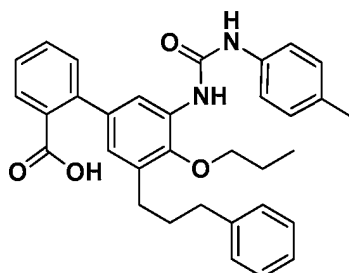


25

El compuesto del título se preparó a partir de 34D y ácido 2-carboxifenilborónico mediante el procedimiento descrito para la conversión de 8E en 8. EM (ES): $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC T_r : 13,22^d.

Ejemplo 36

Ácido 3'-(3-fenilpropil)-4'-propoxi-5'-(3-p-tolilureido)bifenil-2-carboxílico

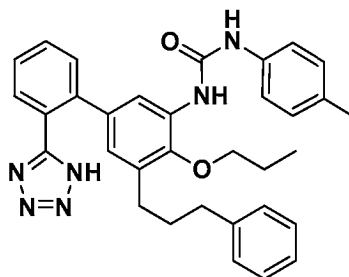


5

El compuesto del título se preparó a partir de 35 mediante el procedimiento descrito para la conversión de 19 en 22.
EM (ES): $m/z = 523 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13,36^d.

10 Ejemplo 37

1-(5-(3-Fenilpropil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-p-tolilurea



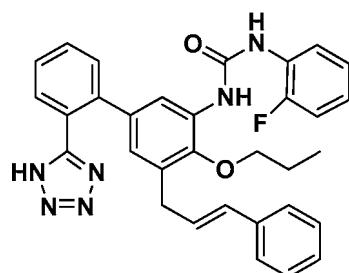
15

El compuesto del título se preparó a partir de 34 mediante el procedimiento descrito para la conversión de 19 en 22.
EM (ES): $m/z = 547 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13,21^d.

Ejemplo 38

20

(E)-1-(5-Cinnamil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea

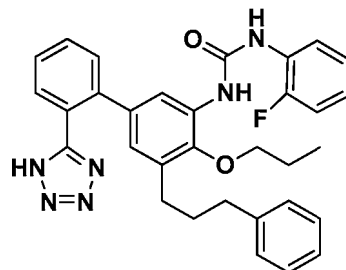


25

El compuesto del título se preparó a 55 °C a partir de 34E y 2-fluorofenilisocianato calentando una solución en agitación de 34E y el isocianato a aproximadamente 50 °C en THF y purificando la solución resultante por HPLC prep. EM (ES): $m/z = 549 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13,04^d.

Ejemplo 39

1-(2-Fluorofenil)-3-(5-(3-fenilpropil)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea

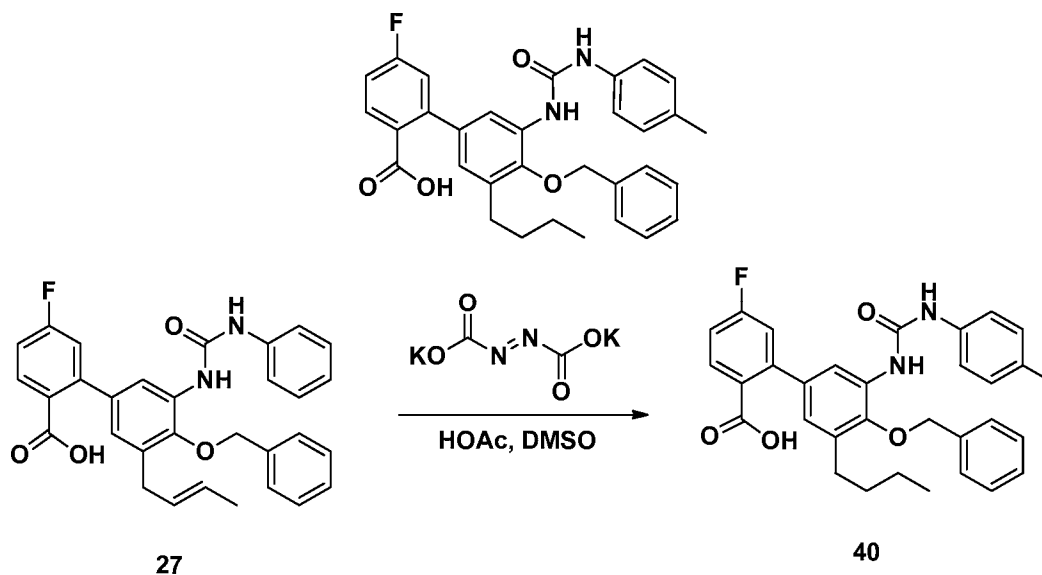


5

El compuesto del título se preparó a partir de 38 mediante el procedimiento descrito para la conversión de 19 en 22. EM (ES): $m/z = 551$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 13,09^d.

10 Ejemplo 40

Ácido 4'-(benciloxi)-3'-butil-5-fluoro-5'-(3-p-tolilureido)bifenil-2-carboxílico



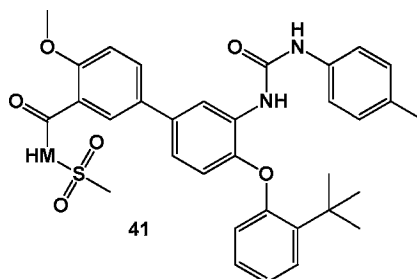
15

Una suspensión de (E)-1-(5-(but-2-en-1-yl)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea (27) (0,02 g, 0,041 mmol) en DMSO (0,1 ml) se trató con ácido (E)-diazeno-1,2-dicarboxílico, 2 K⁺ (0,024 g, 0,124 mmol) seguido de ácido acético (0,014 ml, 0,248 mmol). Las burbujas se formaron en la mezcla inmediatamente y dejaron de formarse en unos pocos segundos. Las adiciones se repitieron dos veces a intervalos de 5 min, después se tomó la CLEM. Parece que el producto se ha formado en un 10 % aproximadamente. Esto sugiere que bajo estas condiciones, la diimida se genera de manera inmediata y transitoria después de la adición de HOAc. La reacción se agitó 1 día más con muchas (~25) pequeñas adiciones del precursor de diimida y HOAc. También, se añadieron tres alícuotas adicionales de DMSO para asegurar una agitación más fácil. La reacción aún no está completa, pero el SM y el producto se resuelven en CLEM. La mezcla se transfirió por pipeta en HCl ac., y esta mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se destilaron y se purificaron por HPLC prep. (columna Axia Luna 21 x 100 mm, gradiente de MeOH-agua-TFA). La concentración de la fracción apropiada y la liofilización a partir del benceno proporcionó ácido 4'-(benciloxi)-3'-butil-5-fluoro-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,007 g, rendimiento del 51,0 %) en forma de un polvo de color blanco. EM (ES): $m/z = 527$ $[M+H]^+$. HPLC T_r : 13,46^d.

30

Ejemplo 41

4'-(2-*tert*-butilfenoxi)-4-metoxi-N-(metilsulfonil)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxamida



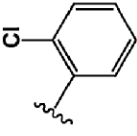
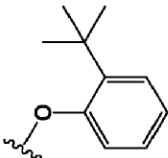
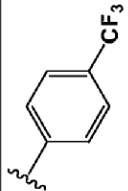
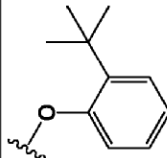
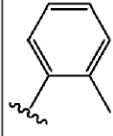
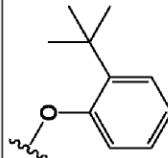
5

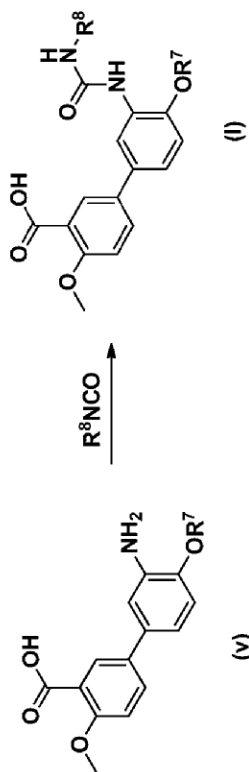
El compuesto del título se preparó a partir de 5A usando el procedimiento para la conversión de 2 en 6. EM (ES): $m/z = 602 [M+H]^+$. HPLC T_r : 13,29^d

10 Ejemplos 42 a 154

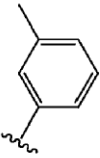
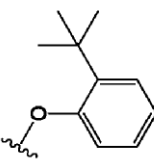
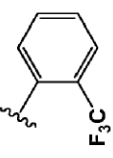
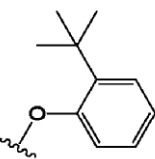
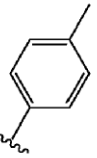
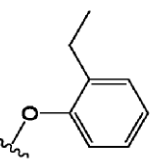
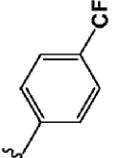
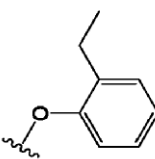
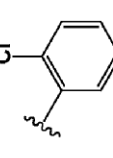
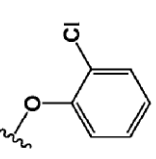
Usando los métodos descritos en el presente documento (el procedimiento para la conversión de 2A en 2 es representativo), se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 4.

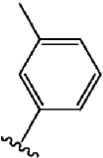
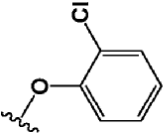
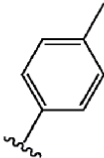
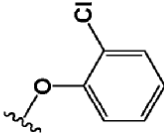
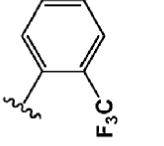
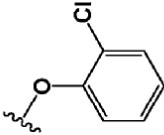
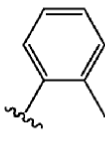
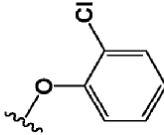
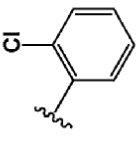
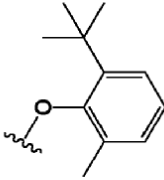
Tabla 4

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
42	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,22 ^f	545
43	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			13,27 ^d	579
44	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(<i>o</i> -tolil)ureido)bifenil-3-carboxílico			13,10 ^d	525



(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
45	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,17 ^d	525
46	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(2-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			12,85 ^d	579
47	ácido 4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,81 ^d	497
48	ácido 4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			12,85 ^d	551
49	ácido 4'-(2-clorofenoxi)-3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,59 ^d	523

(continuación)							
Ei. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺		
50	ácido 4'-(2-clorofenoxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,54 ^d	503		
51	ácido 4'-(2-clorofenoxi)-4-metoxi-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,51 ^d	503		
52	ácido 4'-(2-clorofenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(2-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			12,40 ^d	557		
53	ácido 4'-(2-clorofenoxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,46 ^d	503		
54	ácido 4'-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,17 ^d	559		

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
55	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,83 ^d	517
56	ácido 4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,63 ^d	497
57	ácido 4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,79 ^d	497
58	ácido 3'-(3-(3-clorofenil)ureido)-4'-(2-etilfenoxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,96 ^d	517
59	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butil-6-metilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,11 ^d	539

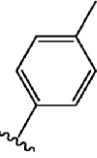
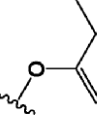
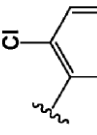
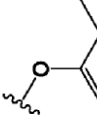
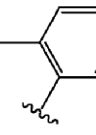
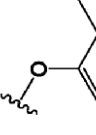
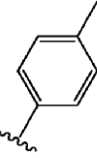
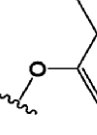
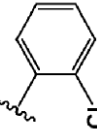
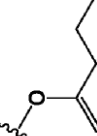
(continuación)

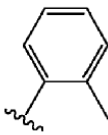
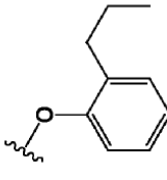
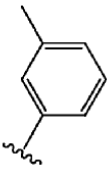
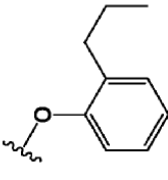
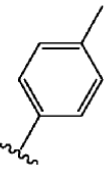
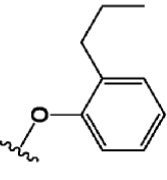
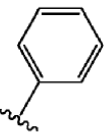
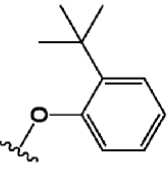
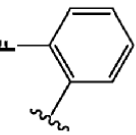
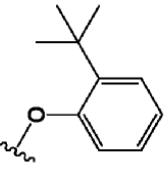
Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
60	ácido 4'-(2-(2- <i>tert</i> -butil-6-metilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,13 ^d	539
61	ácido 4'-(2-(2- <i>tert</i> -butil-6-metilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,14 ^d	539
62	ácido 3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4'-(2-isopropilfenoxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,96 ^d	531
63	ácido 4'-(2-isopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,89 ^d	511
64	ácido 4'-(2-isopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,77 ^d	511

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
65	ácido 4'-(2-isopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,84 ^d	511
66	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			13,32 ^d	595
67	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3'-(3-(4-etilfenil)ureido)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,36 ^d	539
68	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(2-metoxifenoxi)bifenil-3-carboxílico			12,37 ^d	519
69	ácido 4-metoxi-4'-(2-metoxifenoxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,25 ^d	499

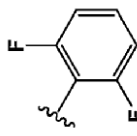
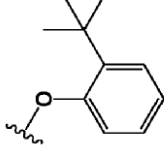
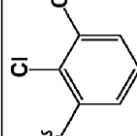
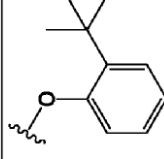
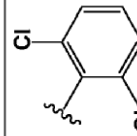
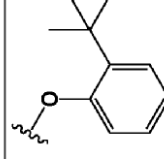
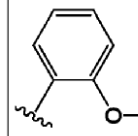
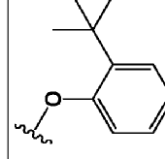
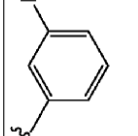
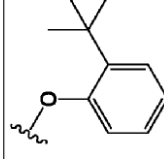
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
70	ácido 4-metoxi-4'-(o-toliloxi)-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,54 ^d	483
71	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(o-toliloxi)bifenil-3-carboxílico			12,64 ^d	503
72	ácido 4-metoxi-4'-(o-toliloxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,51 ^d	483
73	ácido 4-metoxi-4'-(o-toliloxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,52 ^d	483
74	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(2-propilfenoxi)bifenil-3-carboxílico			13,02 ^d	531

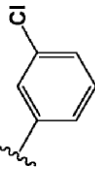
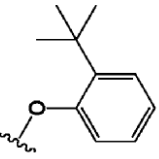
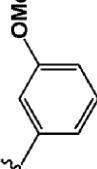
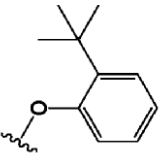
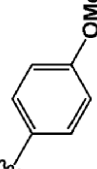
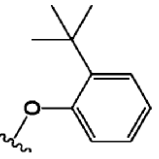

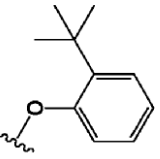

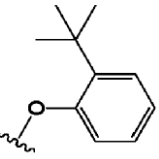
Ej. n.º	Nombre	R ⁶	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
75	ácido 4-metoxi-4'-(2-propilfenoxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,90 ^d	511
76	ácido 4-metoxi-4'-(2-propilfenoxi)-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,96 ^d	511
77	ácido 4-metoxi-4'-(2-propilfenoxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,99 ^d	511
78	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil) fenoxi)-4-metoxi-3(3-fenilureido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,41 ⁱ	511
79	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,47 ⁱ	529

(continuación)

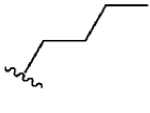
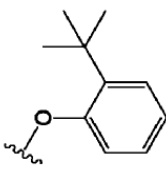
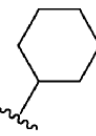
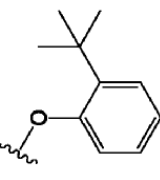
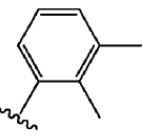
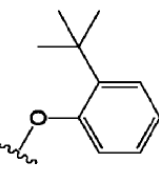
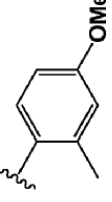
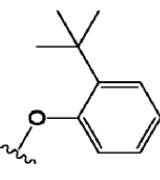
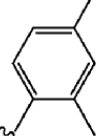
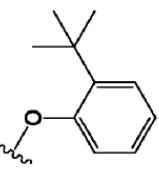
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
80	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(2,6-difluorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,32 ^l	547
81	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,3-diclorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,77 ^l	579
82	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,6-diclorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,44 ^l	579
83	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-4-metoxi-3'-(3-(2-metoxifenil) ureido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,46 ^l	541
84	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3-fluorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,48 ^l	529

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
85	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3-clorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,61'	545
86	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3-metoxifenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,41'	541
87	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(4-metoxifenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,35'	541
88	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(7- <i>tert</i> -butil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,39'	491
89	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(<i>n</i> -propil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,19'	477

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
90	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(<i>n</i> -butil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,34 ^l	491
91	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(ciclohexil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,49 ^l	517
92	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,3-dimetilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,55 ^l	539
93	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-4-metoxi-3-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)ureido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,38 ^l	555
94	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,4-dimetilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,58 ^l	539

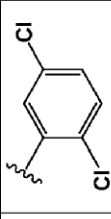
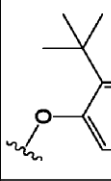
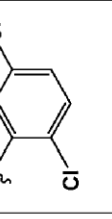
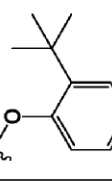
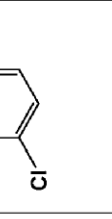
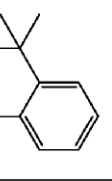
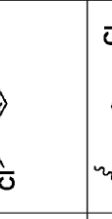
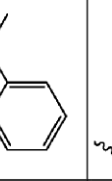
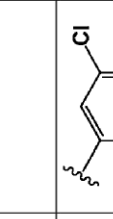
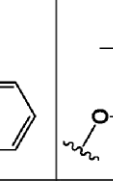
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁶	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
95	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,5-dimetilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,59'	539
96	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3,4-dimetilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,63'	539
98	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3-(3-cloro-2-metilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,63'	559
99	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(4-(<i>terc</i> -butil)fenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,91'	567

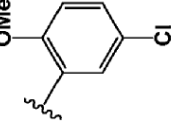
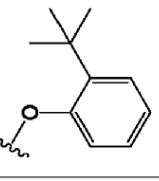
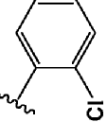
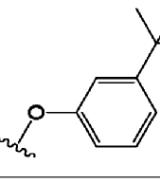
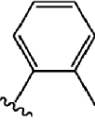
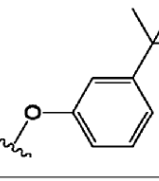
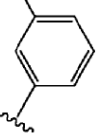
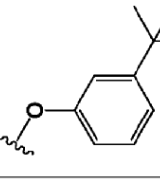
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁶	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
100	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(2-fluoro-4-metilfenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,60'	543
101	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(4-(dimetilamino)fenil) ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,43'	554
102	ácido carboxílico 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-			2,70'	551
103	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,4-diclorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,82'	579

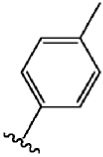
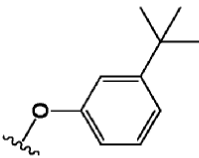
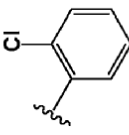
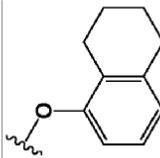
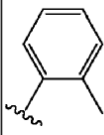
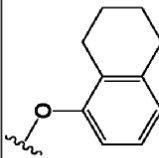
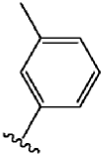
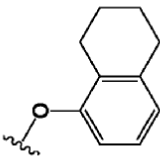
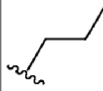
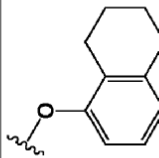
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ^B	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
104	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(2,5-diclorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,81 ¹	579
105	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil)fenoxi)-3'-(3-(3,4-diclorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,78 ¹	579
106	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,42 ¹	529
107	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(4-fluorofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,59 ¹	545
108	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(3-cianofenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,36 ¹	536

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
109	ácido 4'-(2-(<i>terc</i> -butil) fenoxi)-3'-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico			2,67 ⁱ	575
110	ácido 4'-(3- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,33 ^d	545
111	ácido 4'-(3- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,09 ^d	525
112	ácido 4'-(3- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,21 ^d	525

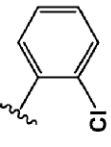
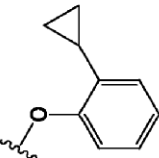
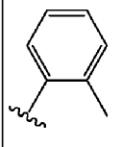
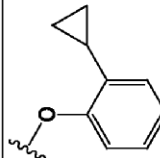
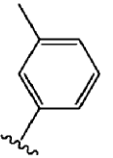
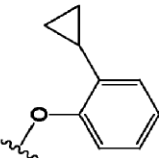
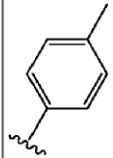
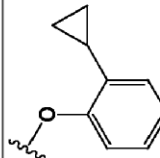
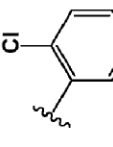
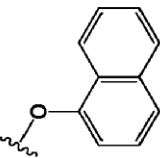
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
113	ácido 4'-(3- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,05 ^d	525
114	ácido 3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			13,49 ^d	543
115	ácido 4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,47 ^d	523
116	ácido 4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,53 ^d	523
118	ácido 4-metoxi-3'-(3-propilureido)-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			12,82 ^d	475

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
119	ácido 4'-(2-(<i>tert</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-prop-2-irilureido)bifenil-3-carboxílico			12,43 ^d	473
120	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2,3-dimetilfenoxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,00 ^d	517
121	ácido 4'-(2-(3,3-dimetilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,84 ^d	497
122	ácido 4'-(2-(3,3-dimetilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,93 ^d	497
123	ácido 4'-(2-(3,3-dimetilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,82 ^d	497

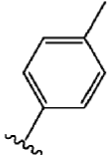
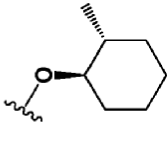
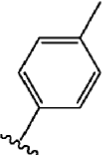
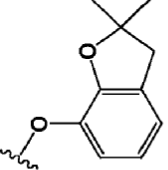
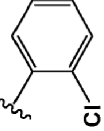
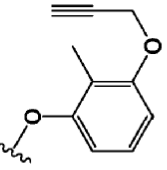
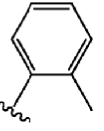
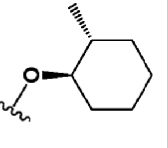
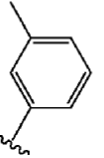
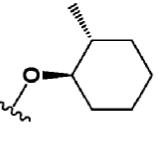
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
124	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2-ciclopropilfenoxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,11 ^d	529
125	ácido 4'-(2-ciclopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,92 ^d	509
126	ácido 4'-(2-ciclopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,01 ^d	509
127	ácido 4'-(2-ciclopropilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,97 ^d	509
128	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(naftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			12,93 ^d	539

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
129	ácido 4-metoxi-4'-(naftalen-1-iloxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,02 ^d	519
130	ácido 4-metoxi-4'-(naftalen-1-iloxi)-3'-(3-m-tolilureido) bifenil-3-carboxílico			13,10 ^d	519
131	ácido 4-metoxi-4'-(naftalen-1-iloxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,05 ^d	519
132	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-((trans)-2-metilciclohexiloxi)bifenil-3-carboxílico			12,90 ^d	509
133	ácido 3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			12,95 ^d	559

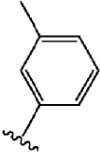
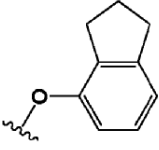
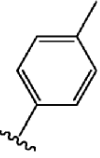
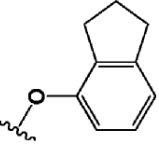
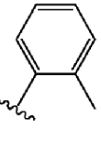
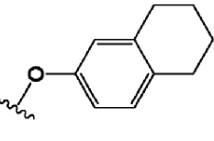
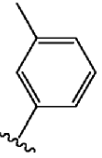
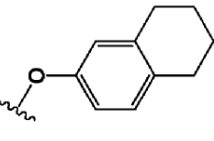
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
134	ácido 4-metoxi-4'-((trans)-2-metilciclohexiloxi)-3 (3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,89 ^d	489
135	ácido 4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,79 ^d	539
136	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(2-metil-3-(prop-2-iniloxi)fenoxi)bifenil-3-carboxílico			12,77 ^d	557
137	ácido 4-metoxi-4'-((trans)-2-metilciclohexiloxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,80 ^d	489
138	ácido 4-metoxi-4'-((trans)-2-metilciclohexiloxi)-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,85 ^d	489

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
139	ácido 4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,69 ^d	539
140	ácido 4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,80 ^d	539
141	ácido 4-metoxi-4'-(2-metil-3-(prop-2-inoxi) fenoxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,64 ^d	537
142	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico			13,19 ^d	529
143	ácido 4'-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,05 ^d	509

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
144	ácido 4'-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,08 ^d	509
145	ácido 4'-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,15 ^d	509
146	ácido 4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,36 ^d	523
147	ácido 4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3'-(3-m-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,50 ^d	523

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
148	ácido 4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3'-(3-p-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			13,46 ^d	523
149	ácido 3-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			12,64 ^d	557
150	ácido 4-metoxi-4'-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-3'-(3-o-tolilureido)bifenil-3-carboxílico			12,46 ^d	537
151	ácido 4-metoxi-3'-(3-fenilureido)-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			13,07 ^d	509

(continuación)

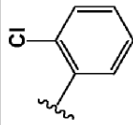
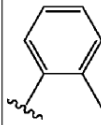
Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
152	ácido 3'-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			13,17 ^s	527
153	ácido 3'-(3-(3,4-dimetilfenil)ureido)-4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			4,52 ⁿ	537
154	ácido 3'-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-4-metoxi-4'-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)bifenil-3-carboxílico			4,42 ⁿ	545

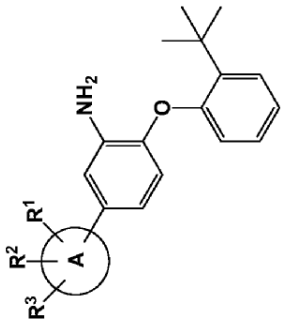
Ejemplos 155 a 177

Usando los métodos descritos en el presente documento (el procedimiento para la conversión de 2A a 2 es representativo), se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 5:

5

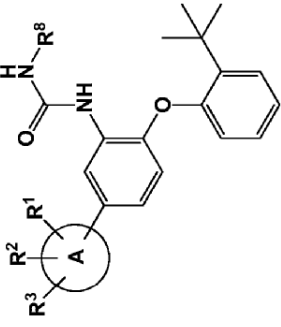
Tabla 5

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	T _r ^{método}	(M+H) ⁺
155	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butifenoxi)-3-(3-(2-clorofenil)ureido) bifeníl-2-carboxílico		13,01 ^d	515
156	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butifenoxi)-3-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico		12,95 ^d	495



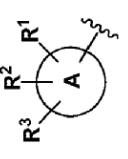
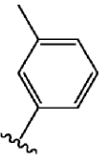
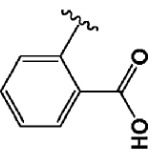
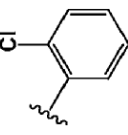
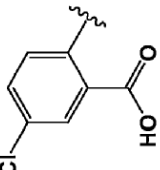
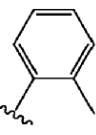
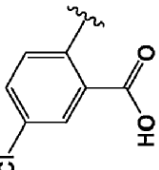
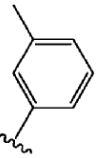
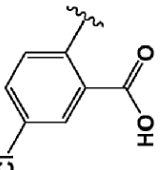
(v)

$\xrightarrow{R^8NCO}$

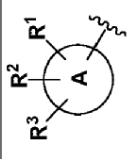
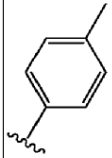
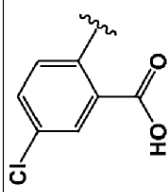
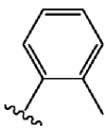
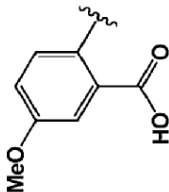
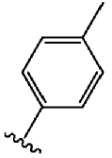
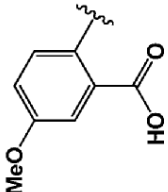
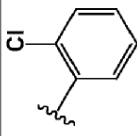
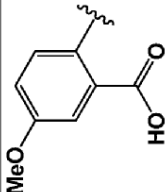


(I)

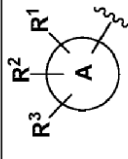
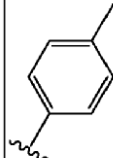
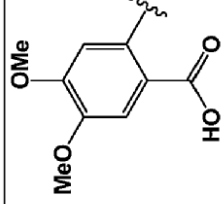
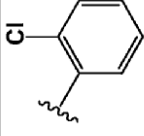
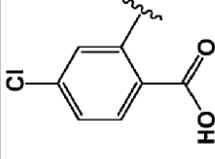
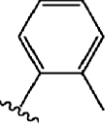
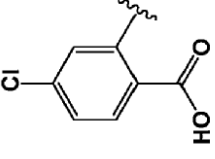
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸		T _r ^{método}	(M+H) ⁺
157	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-2-carboxílico			13,13 ^d	495
158	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)bifenil-2-carboxílico			13,74 ^d	549
159	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			13,64 ^d	529
160	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			13,83 ^d	529

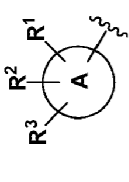
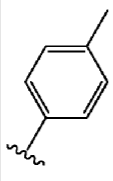
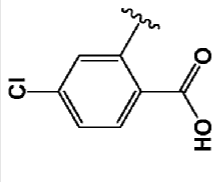
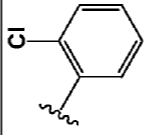
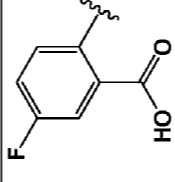
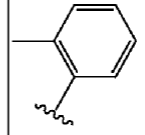
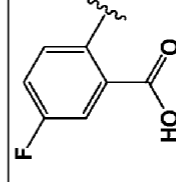
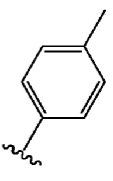
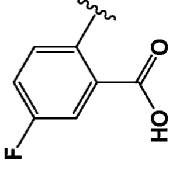
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸		T ^m éltodo	(M+H) ⁺
161	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-cloro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			13,81 ^d	529
162	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			8,27 ^m	525
163	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			8,44 ^m	525
164	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-metoxibifeníl-2-carboxílico			8,44 ^m	545

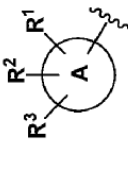
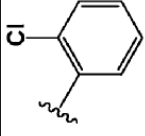
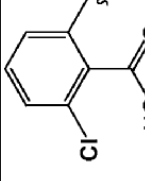
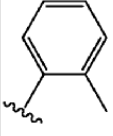
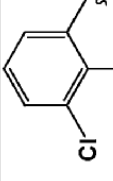
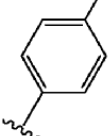
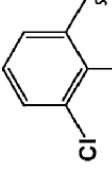
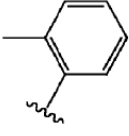
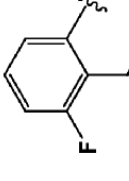
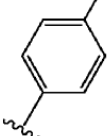
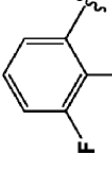
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸		T _r ^{método}	(M+H) ⁺
165	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4,5-dimetoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-2-carboxílico			8,14 ^m	555
166	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)bifenil-2-carboxílico			9,22 ^m	549
167	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			9,07 ^m	529

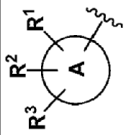
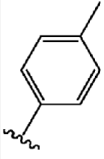
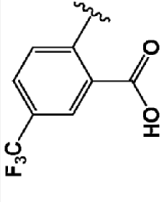
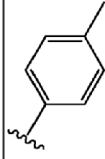
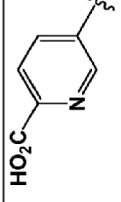
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁶		T _r ^{método}	(M+H) ⁺
168	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			9,21 ^m	529
169	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-(3-(2-clorofenil)ureido)-4-fluorobifenil-2-carboxílico			8,77 ^m	533
170	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-fluoro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			8,63 ^m	513
171	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-fluoro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifeníl-2-carboxílico			8,83 ^m	513

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸		T _m ^{ácido}	(M+H) ⁺
172	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)bifenil-2-carboxílico			8,69 ^m	549
173	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			8,15 ^m	529
174	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			8,37 ^m	529
175	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-fluoro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			8,02 ^m	513
176	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-fluoro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-2-carboxílico			8,50 ^m	513

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸		T _r ^{método}	(M+H) ⁺
177	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)-4-(trifluorometil)fenil-2-carboxílico			8,63 ^m	563
178	ácido 5-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3- <i>p</i> -tolilureido)fenil) picolínico			4,70'	496

Ejemplos 179 a 199

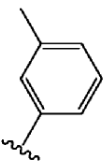
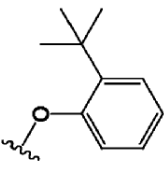
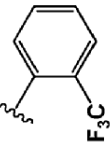
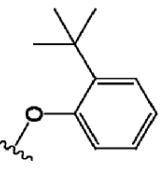
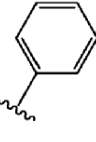
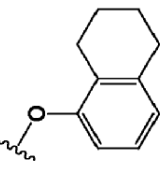
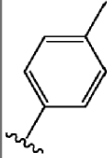
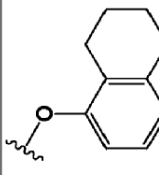
Usando los métodos descritos en el presente documento (el procedimiento para la conversión de 2A a 2 es representativo), se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 6.

5

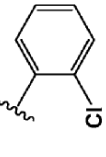
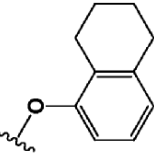
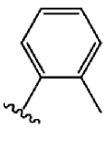
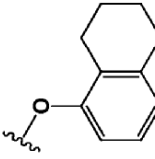
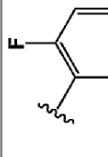
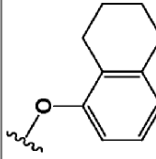
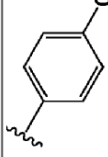
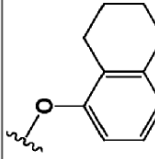
Tabla 6

				(i)		
Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
179	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-clorofenil)urea			H	13,20 ^d	539
180	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-fenilurea			H	12,96 ^d	505
181	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3- <i>o</i> -tolilurea			H	13,10 ^d	519

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
182	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3- <i>m</i> -tolilurea			H	13,18 ^d	519
183	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-(trifluorometil) fenil)urea			H	12,94 ^d	573
184	1-fenil-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea			H	13,04 ^d	503
185	1-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3- <i>p</i> -tolilurea			H	4,84 ^d	517

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
186	1-(2-clorofenil)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea			H	13,39 ^d	537
187	1-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-o-tolilurea			H	13,11 ^d	517
188	1-(2-fluorofenil)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea			H	13,19 ^d	521
189	1-(4-clorofenil)-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea			H	13,53 ^d	537

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
190	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea			H	12,89 ^d	523
191	1-butil-3-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)urea			H	12,73 ^d	485
192	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-metoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-clorofenil)urea			4-MeO	7,86 ^m	569
193	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-metoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-3-il)-3- <i>o</i> -tollurea			4-MeO	8,08 ^m	549
195	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il)-3-(2-clorofenil)urea			4-F	7,8 ^m	557

(continuación)

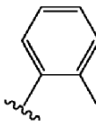
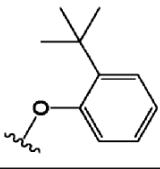
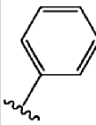
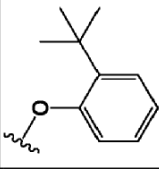
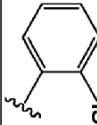
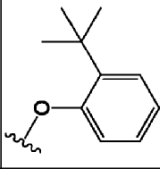
Ej. n.º	Nombre	R ^B	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
197	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-fluoro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-3-il)-3- <i>p</i> -tolilurea			4-F	7,87 ^m	537
198	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-cloro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-3-il)-3-(2-clorofenil)urea			4-Cl	8,26 ^m	573
199	1-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-4'-cloro-2'-(1H-tetrazol-5-il) bifeníl-3-il)-3- <i>p</i> -tolilurea			4-Cl	8,28 ^m	553

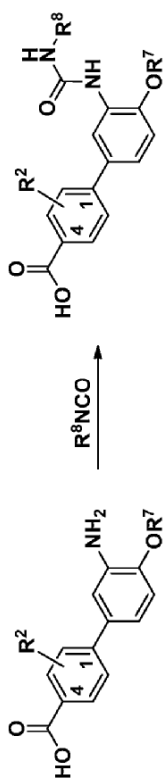
Ejemplos 200 a 218

Usando los métodos descritos en el presente documento (el procedimiento para la conversión de 2A a 2 es representativo), se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 7.

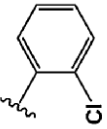
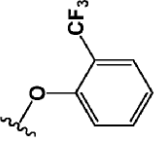
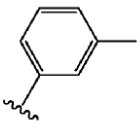
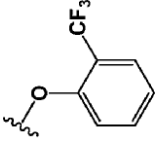
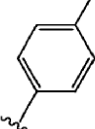
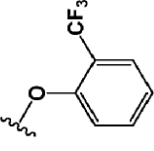
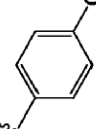
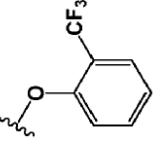
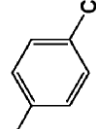
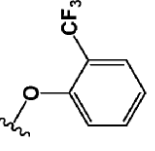
5

Tabla 7

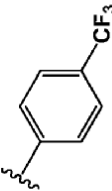
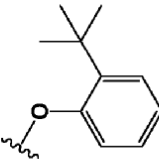
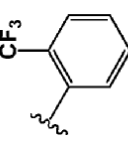
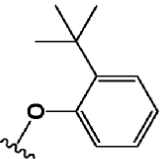
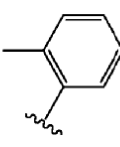
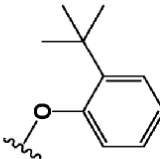
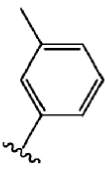
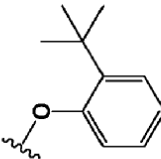
Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
200	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-4-carboxílico			H	13,29 ^d	495
201	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3- <i>m</i> -tolilureido) bifeníl-4-carboxílico			H	13,34 ^d	495
202	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3-(2-clorofenil) ureido)bifeníl-4-carboxílico			H	13,42 ^d	515



(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r (M+H) ⁺
203	ácido 3-cloro-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)-4'-(2-(trifluorometil) fenoxi)bifenil-4-carboxílico			3-Cl	12,77 ^d 561
204	ácido 3-cloro-3'-(3-m-tolilureido)-4'-(2-(trifluorometil) fenoxi)bifenil-4-carboxílico			3-Cl	12,71 ^d 541
205	ácido 3-cloro-3'-(3-p-tolilureido)-4'-(2-(trifluorometil) fenoxi)bifenil-4-carboxílico			3-Cl	12,68 ^d 541
206	ácido 3-cloro-3'-(3-(4-clorofenil) ureido)-4'-(2-(trifluorometil) fenoxi)bifenil-4-carboxílico			3-Cl	12,86 ^d 561
207	ácido 3-cloro-4'-(2-(trifluorometil) fenoxi)-3'-(3-(4-(trifluorometil) fenil)ureido) bifenil-4-carboxílico			3-Cl	12,74 ^d 595

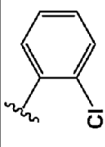
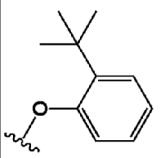
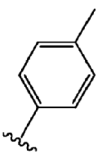
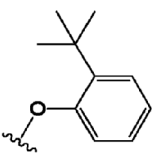
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
209	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-4-carboxílico			H	13,24 ^d	549
210	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenil)ureido)bifenil-4-carboxílico			H	12,94 ^d	549
211	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-metoxi-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido)bifenil-4-carboxílico			3-MeO	13,14 ^d	525
212	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-metoxi-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido)bifenil-4-carboxílico			3-MeO	13,26 ^d	525

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁶	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r (M+H) ⁺
213	ácido 4'-(2- <i>ferc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido) bifeníl-4-carboxílico			3-Cl	13,40 ^d
214	ácido 4'-(2- <i>ferc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3-(2-(trifluorometil) fenil)ureido) bifeníl-4-carboxílico			3-Cl	13,10 ^d
215	ácido 4'-(2- <i>ferc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3-(2-clorofenil) ureido)bifeníl-4-carboxílico			3-Cl	13,54 ^d
216	ácido 4'-(2- <i>ferc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-4-carboxílico			3-Cl	13,30 ^d

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ^e	-OR ⁷	R ²	HPLC T _r	(M+H) ⁺
217	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3-(2-clorofenil) ureido)-3-fluorobifenil-4-carboxílico			3-F	13,21 ^d	533
218	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-fluoro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-4-carboxílico			3-F	13,19 ^e	514

Ejemplos 220 a 254

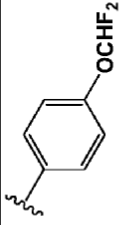
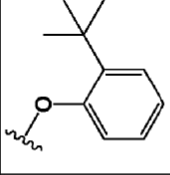
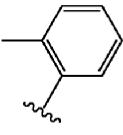
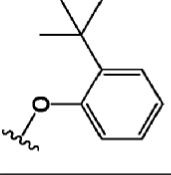
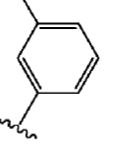
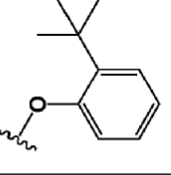
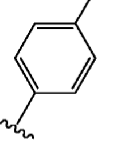
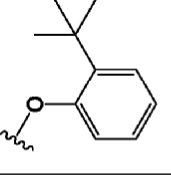
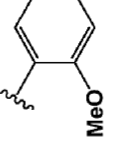
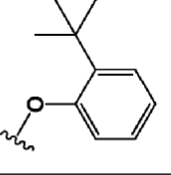
Usando los métodos descritos en el presente documento (el procedimiento para la conversión de 2A a 2 es representativo), se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 8:

5

Tabla 8

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
220	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3(3-etilureido) bifeníl-3-carboxílico			H	10,03 ^h	433
221	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3(3-ciclohexilureido)bifeníl-3-carboxílico			H	10,80 ^h	487
222	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-fluoro-3'-(3-(4-(trifluorometoxi) fenil)ureido) bifeníl-3-carboxílico			5-F	11,47 ^h	583

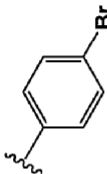
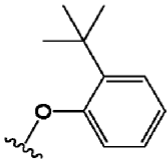
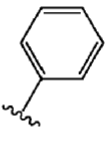
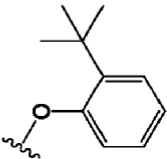
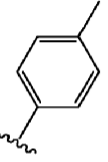
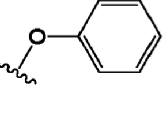
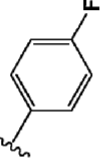
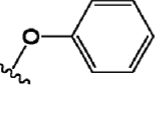
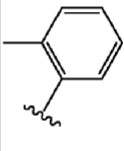
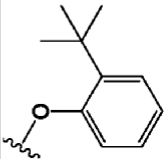
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
223	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3-(4-(difluorometoxi)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			H	10,76 ^b	547
224	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	13,32 ^a	495
225	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3- <i>m</i> -tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	13,42 ^a	495
226	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	13,39 ^a	495
227	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3 (3-(2-metoxifenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			H	10,63 ^b	511

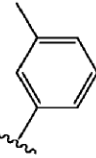
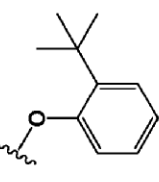
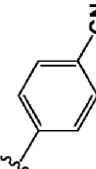
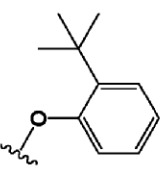
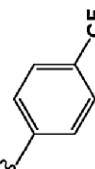
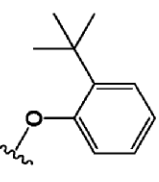
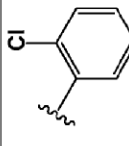
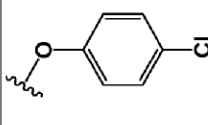
Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
228	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3 (3-(2-clorofenil) ureido)bifenil-3-carboxílico			H	10,85 ^h	515
229	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3 (3-(3-metoxifenil) ureido)bifenil-3-carboxílico			H	10,64 ^h	511
230	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3(3-(4-metoxifenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			H	10,54 ^h	511
231	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3 (3-(3-clorofenil) ureido)bifenil-3-carboxílico			H	11,10 ^h	515
232	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3 (3-(4-clorofenil) ureido)bifenil-3-carboxílico			H	13,70 ^d	515

(continuación)

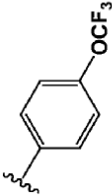
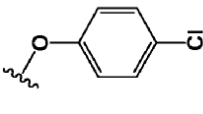
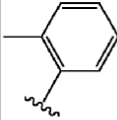
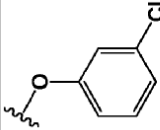
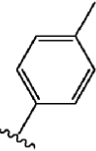
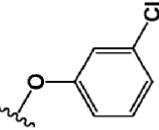
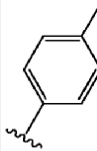
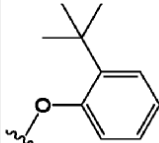
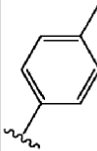
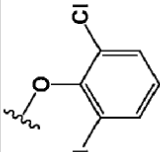
(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
233	ácido 3'-(3-(4-bromofenil) ureido)-4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi) bifeníl-3-carboxílico			H	13,83 ^d	561
234	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3 (3-fenil ureido) bifeníl-3-carboxílico			H	13,19 ^d	481
235	ácido 4'-fenoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifeníl-3-carboxílico			H	12,61 ^d	439
236	ácido 3'-(3-(4-fluorofenil) ureido)-4'-fenoxibifeníl-3-carboxílico			H	12,48 ^d	443
238	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifeníl-3-carboxílico			5-Cl	14,31 ^d	529

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
239	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3- <i>m</i> -tolilureido) bifeníl-3-carboxílico			5-Cl	14,38 ^d	529
240	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3-(4-cianofenil) ureido)bifeníl-3-carboxílico			5-Cl	14,20 ^d	540
241	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3-(4-(trifluorometil) fenil)ureido) bifeníl-3-carboxílico			5-Cl	14,43 ^d	583
242	ácido 4'-(4-clorofenoxi)-3 (3-(2-clorofenil) ureido)bifeníl-3-carboxílico			H	13,14 ^d	493

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
243	ácido 4'-(4-clorofenoxi)-3-(3-(4-(trifluorometoxi) fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico			H	13, 12 ^d	543
244	ácido 4'-(3-clorofenoxi)-3 (3-o-tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	12, 86 ^d	473
245	ácido 4'-(3-clorofenoxi)-3 (3-p-tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	12, 92 ^d	473
246	ácido 4'-(2-terc-butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3-p-tolilureido) bifenil-3-carboxílico			5-Cl	14, 15 ^d	529
247	ácido 4'-(2,6-diclorofenoxi)-3'-(3-p-tolilureido) bifenil-3-carboxílico			H	12, 59 ^d	507

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ⁸	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
248	ácido 4'-(4-clorofenoxi)-3 (3-p-tolilureido) bifeníl-3-carboxílico			H	12,85 ^d	473
249	ácido 4'-(4-clorofenoxi)-3'-(3-m-tolilureido) bifeníl-3-carboxílico			H	12,91 ^d	473
250	ácido 5-cloro-4'-fenoxi-3'-(3-(2-(trifluorometil) fenil)ureido) bifeníl-3-carboxílico			5-Cl	13,08 ^d	527
251	ácido 4'-(2-terc-butilfenoxi)-5-fluoro-3'-(3-m-tolilureido) bifeníl-3-carboxílico			5-F	13,63 ^d	514

(continuación)

Ej. n.º	Nombre	R ^B	-OR ⁷	R ²	HPEC T _r	(M+H) ⁺
252	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-5-fluoro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-3-carboxílico			5-F	13,62 ^d	514
253	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3-(2-clorofenil) ureido)-5-fluorobifenil-3-carboxílico			5-F	13,69 ^d	534
254	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-5-fluoro-3'-(3- <i>o</i> -tolilureido) bifenil-3-carboxílico			5-F	15,82 ^b	513

Ejemplos 255 a 266

Usando el método descrito para la conversión de 1C a 1, se prepararon los siguientes compuestos de la invención mostrados en la Tabla 9 a partir de intermedios de bromuro iv y el ácido borónico apropiado

5

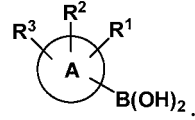
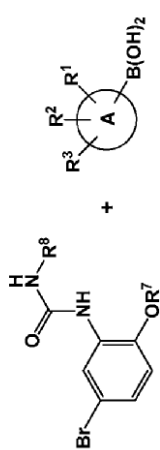
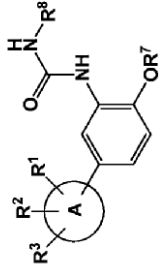
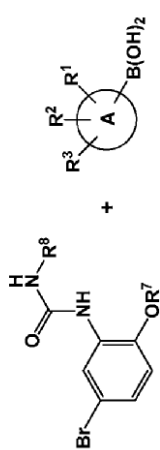
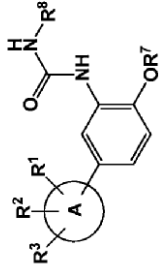
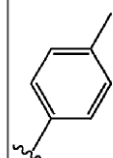
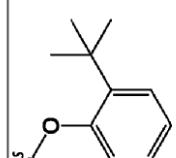
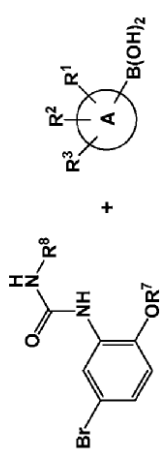
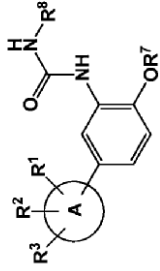
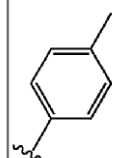
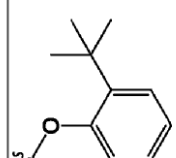
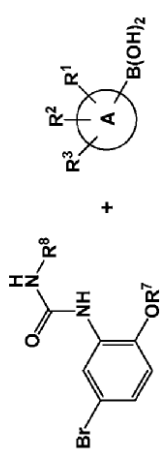
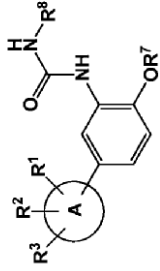
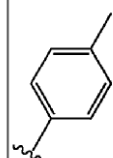
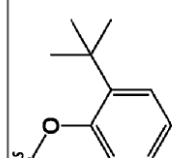
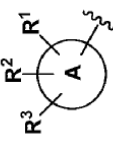
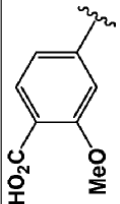
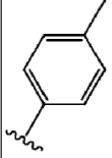
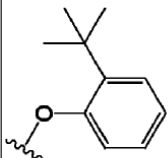
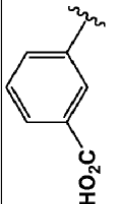
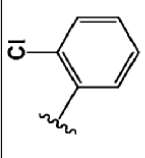
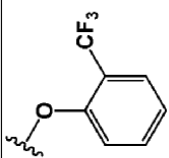
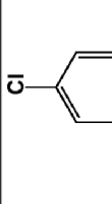
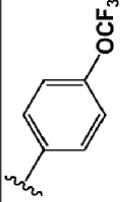
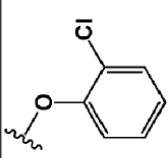
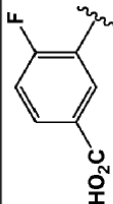
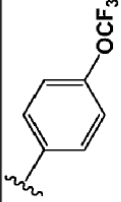
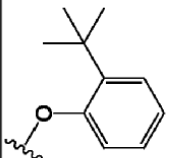
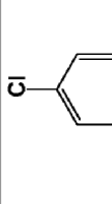
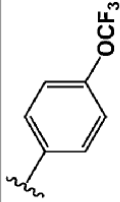
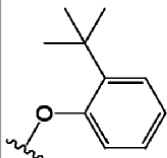


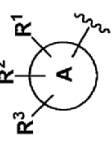
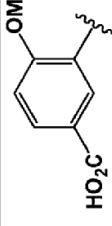
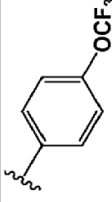
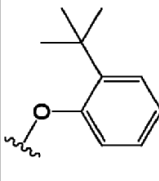
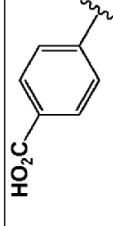
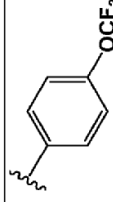
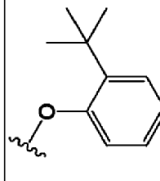
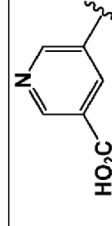
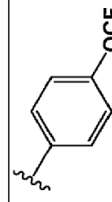
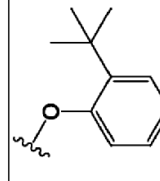
Tabla 9

Ej. n.º	Nombre			R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
255	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-4-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-3-carboxílico					13,09 ^d	525
256	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-4-carboxílico					13,37 ^d	495
257	ácido 4'-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)-3-cloro-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido) bifenil-4-carboxílico					13,47 ^d	529

(continuación)

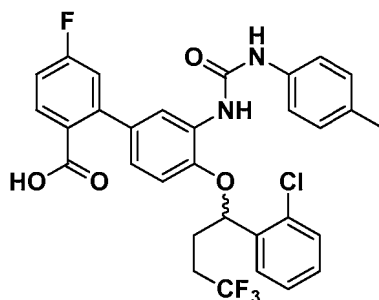
Ej. n.º	Nombre		R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
258	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-metoxi-3'-(3- <i>p</i> -tolilureido)bifenil-4-carboxílico				13,18 ^d	525
259	ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2-(trifluorometil)fenoxi) bifenil-3-carboxílico				12,64 ^d	527
260	ácido 5-cloro-4'-(2-clorofenoxi)-3'-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico				13,71 ^d	577
261	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-6-fluoro-3'-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido) bifenil-3-carboxílico				13,61 ^d	583
262	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-5-cloro-3'-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido) bifenil-3-carboxílico				14,55 ^d	599

(continuación)

Ej. n.º	Nombre		R ⁸	-OR ⁷	HPLC T _r	(M+H) ⁺
263	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-6-metoxi-3'-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)bifenil-3-carboxílico				13,35 ^d	595
265	ácido 4'-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3'-(3-(4-(trifluorometoxi) fenil)ureido)bifenil-4-carboxílico				13,38 ^d	565
266	ácido (trifluorometoxi)fenil)ureido)fenil)nicotínico 5-(4-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)fenil)nicotínico					

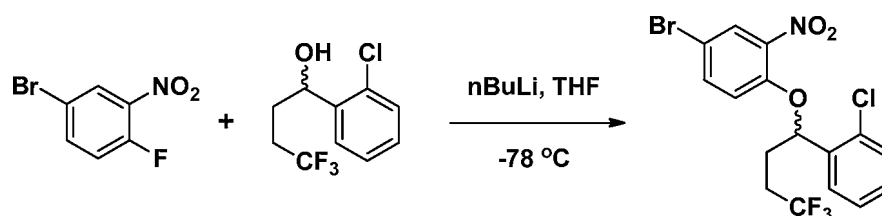
Ejemplo 267

Ácido 4'-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-5-fluoro-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



5

267A. 4-Bromo-1-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-2-nitrobenceno



267A

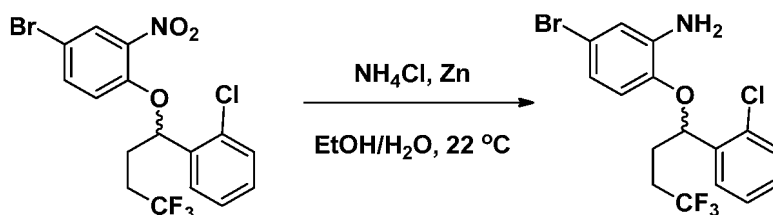
10

Una solución que contenía 1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (0,529 g, 2,216 mmol) en THF (17,05 ml) a -78 °C en una atmósfera inerte se trató con nBuLi (0,886 ml, 2,216 mmol). Después de 20 minutos, se añadió una solución que contenía 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0,375 g, 1,705 mmol) en 5 ml de THF y el baño se retiró. El recipiente se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración proporcionó un aceite de color pardo oscuro. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 0 %/hexanos a EtOAc al 30 %/hexanos, columna de 40 g, 40 ml/min, gradiente de 20 min, controlada a 254 nm). Las fracciones apropiadas se agruparon y se concentraron a presión reducida revelando 4-bromo-1-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-2-nitrobenceno (0,715 g, 1,614 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. HPLC Tr = 3,198 min^o. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,84 - 5,64 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 2H).

15

20

25 267B. 5-Bromo-2-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)anilina



267A

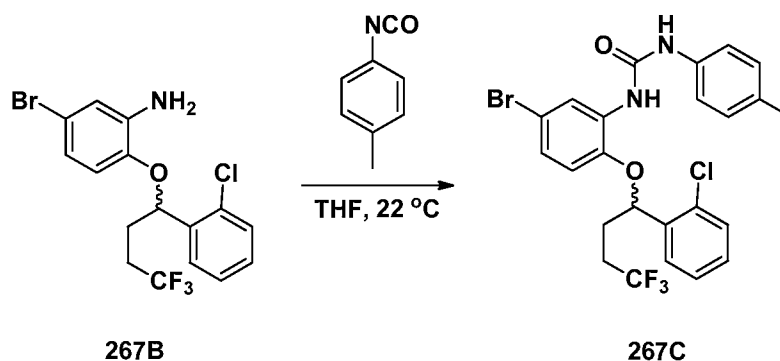
267B

30

Una solución que contenía 4-bromo-1-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-2-nitrobenceno (267A) (0,715 g, 1,630 mmol) en EtOH (7,41 ml) se trató con cloruro de amonio (0,872 g, 16,30 mmol) y agua (0,741 ml). Se añadió zinc (1,066 g, 16,30 mmol) y la mezcla se agitó 10 min. La suspensión se diluyó con 40 ml de DCM y después se filtró a través de una capa de CELITE®. Las capas de la mezcla bifásica se separaron y los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, proporcionando (0,6 g, 90 %). HPLC Tr = 3,026 min^o. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 6,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (s a, 2H), 2,50 - 2,08 (m, 4H).

35

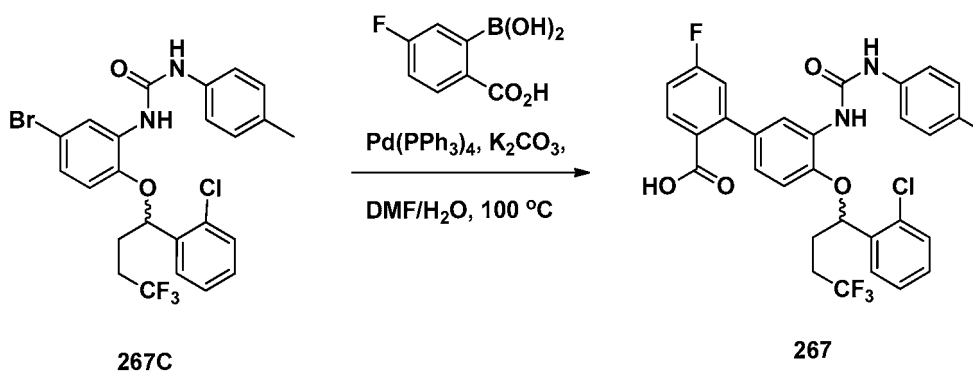
267C. 1-(5-Bromo-2-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(p-tolil)urea



5 Se disolvió 5-bromo-2-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)anilina (267B) (0,3 g, 0,734 mmol) en THF (1,835 ml) y se trató con 1-isocianato-4-metilbenceno (0,092 ml, 0,734 mmol). La reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se trituró con DCM y se filtró, revelando 1-(5-bromo-2-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(p-tolil)urea (0,340 g, 0,628 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó sin manipulación adicional. HPLC Tr = 3,263 min^o.

10

267. Ácido 4'-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-5-fluoro-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



15 Se suspendieron 1-(5-bromo-2-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(p-tolil)urea (267C) (0,050 g, 0,092 mmol), carbonato potásico (0,064 g, 0,461 mmol) y ácido 2-borono-4-fluorobenzoico (0,022 g, 0,120 mmol) en una mezcla de DMF (0,8 ml) y agua (0,115 ml). La suspensión se desgasificó durante 10 minutos burbujeando argón a través del disolvente. Después, a la mezcla desgasificada se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,021 g, 0,018 mmol). El recipiente se purgó con argón y se calentó a 100 °C 2 h. El recipiente se enfrió y la solución se filtró.

20

El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 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: B al 20-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 35-75 % durante 25 minutos, después una parada de 15 minutos a B al 75 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de una evaporación centrífuga para proporcionar ácido 4'-(1-(2-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutoxi)-5-fluoro-3'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (8,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 15 %). HPLC Tr = 1,87 min^o. EM (ES): *m/z* = 601,0 [M+H]⁺.

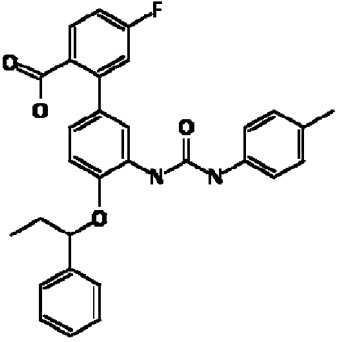
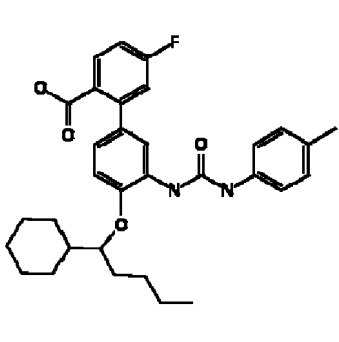
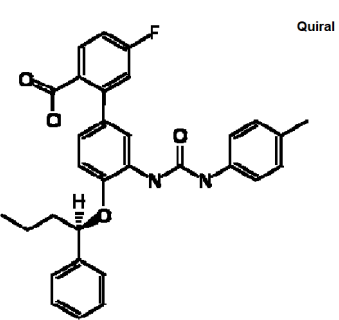
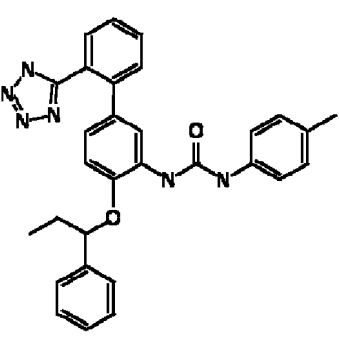
30

35 Ejemplos 268 a 331

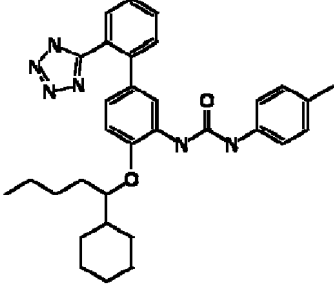
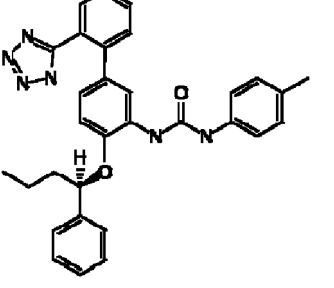
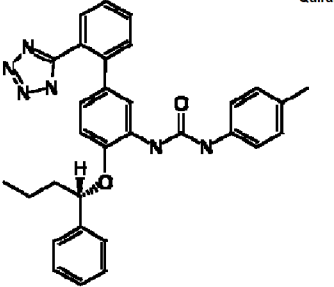
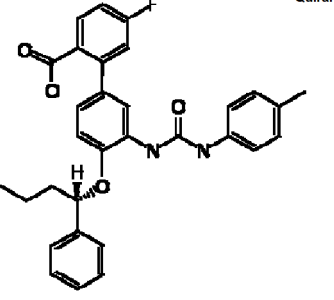
Usando los métodos descritos en el presente documento, se prepararon los siguientes compuestos adicionales de la invención mostrados en la Tabla 10. Los Ejemplos 276 y 314 se muestran en ejemplos separados y no se incluyen en la tabla.

40

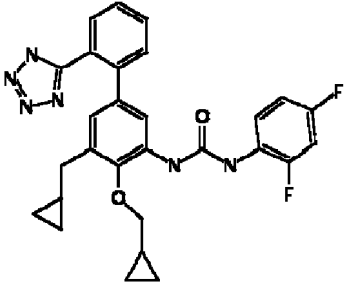
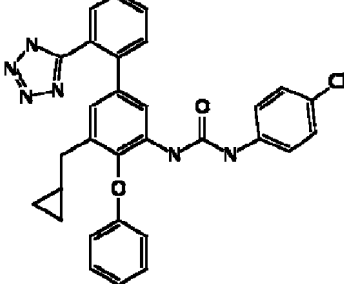
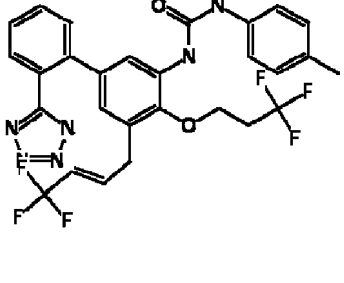
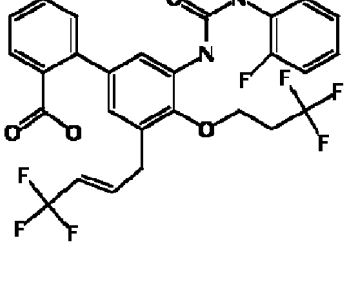
Tabla 10

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
268		1,68 ^j	499
269		2,17 ^j	533
270	 <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">Quiral</p>	1,78 ^j	513
271		1,68 ^j	505

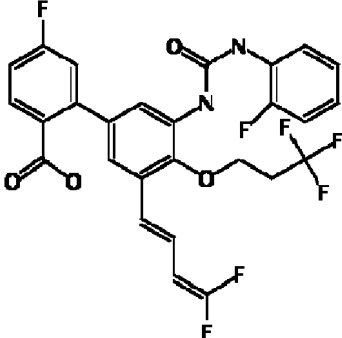
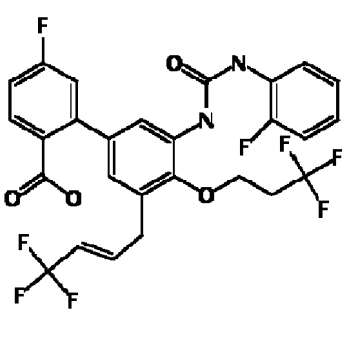
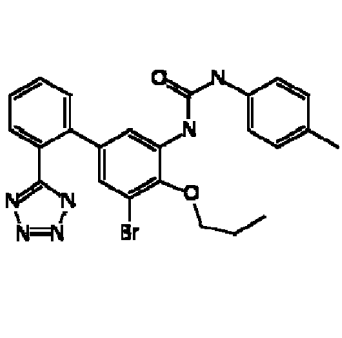
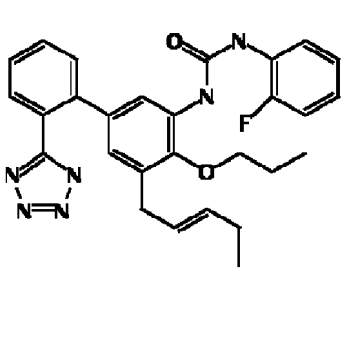
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
272		2,11 ^j	539
273	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	1,80 ^j	519
274	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	2,46 ^j	519
275	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	1,77 ^j	513

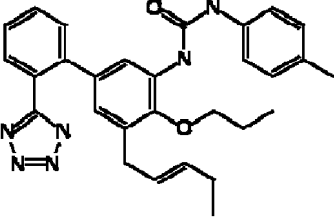
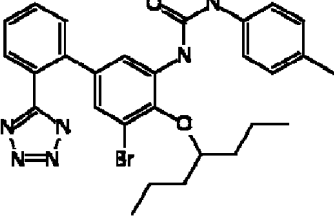
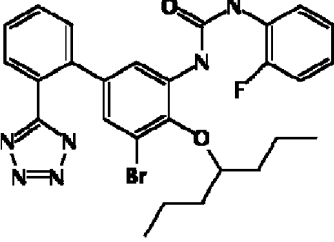
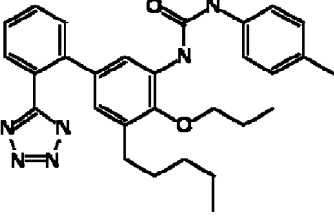
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
277		1,99 ^j	517,2
278		1,91 ^v	535,2
279		2,76 ^r	591
280		4,83 ^l	551,3

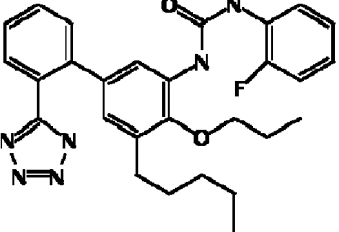
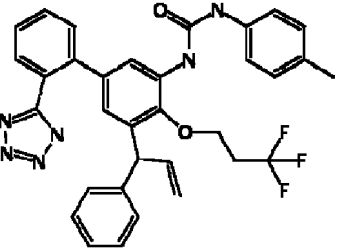
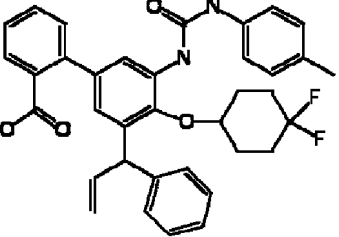
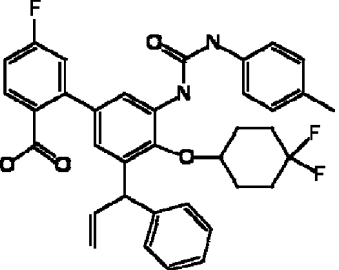
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
281		4,96 ^l	569,3
282		2,91 ^r	589,3
283		2,75 ^r	507
284		4,75 ^l	501,1

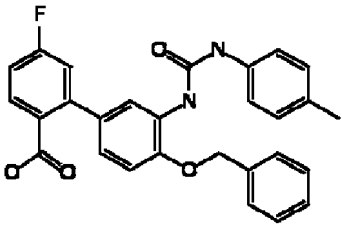
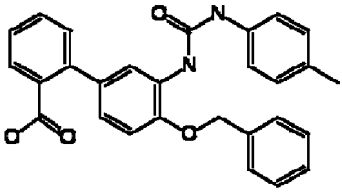
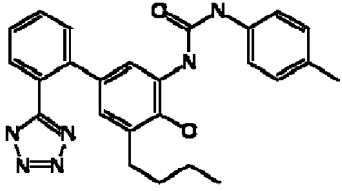
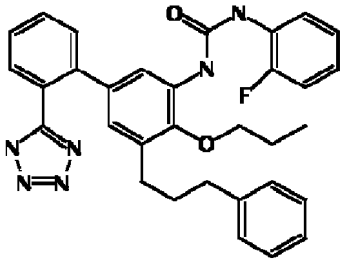
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
285		4,85 ^l	497,2
286		4,97 ^l	563,1
287		4,86 ^l	567,1
288		4,93 ^l	503,1

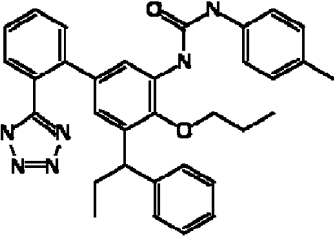
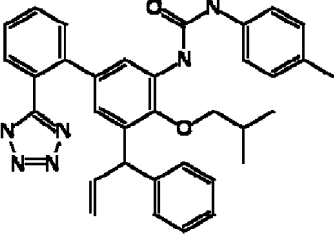
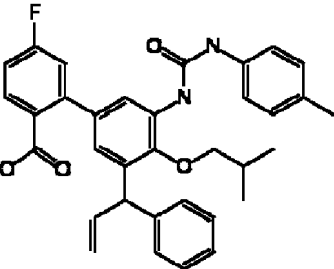
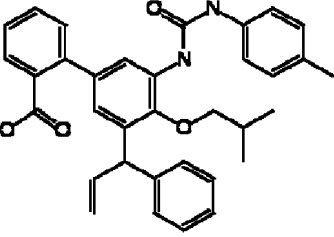
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
289		4,95 ^l	503,2
290		1,80 ^j	599
291		1,86 ^j	597
292		1,90 ^j	615

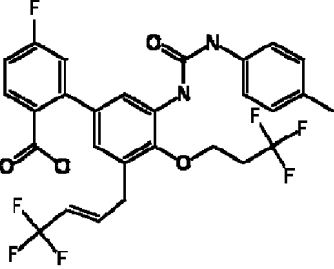
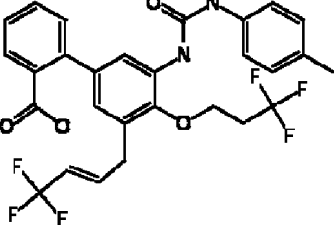
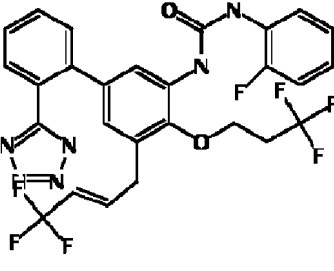
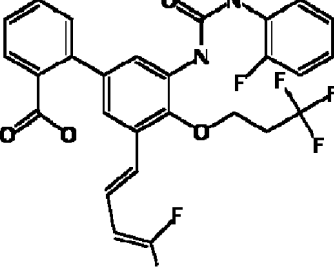
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
293		1,60 ^j	470,2
294		1,55 ^j	453
295		4,34 ^l	433,3
296		4,83 ^l	551,4

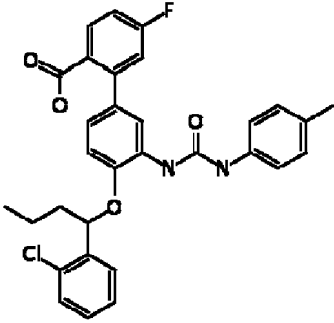
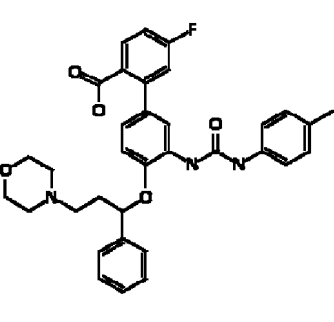
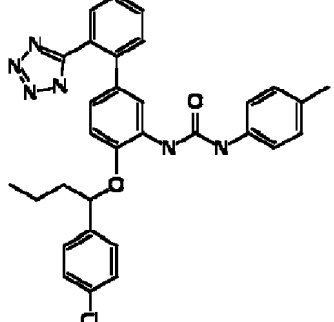
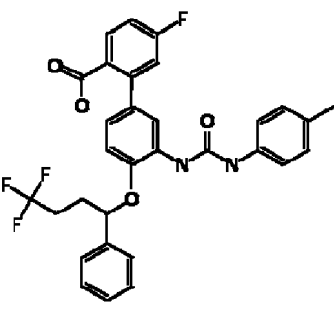
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
298		4,82 ^l	547,3
299		4,88 ^l	559,5
300		2,40 ^j	551,0
301		2,39 ^j	534,1

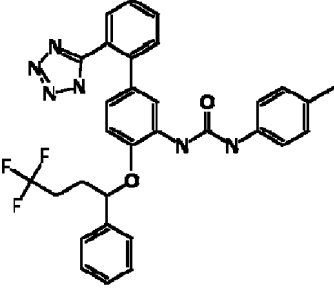
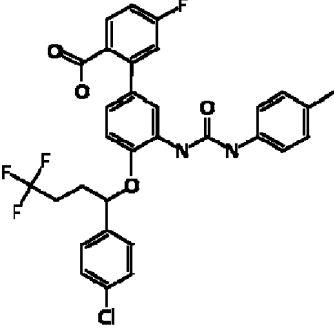
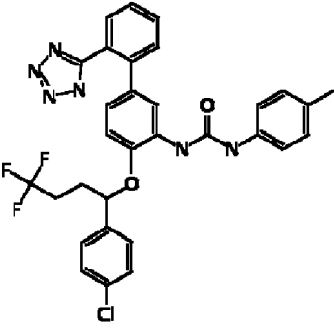
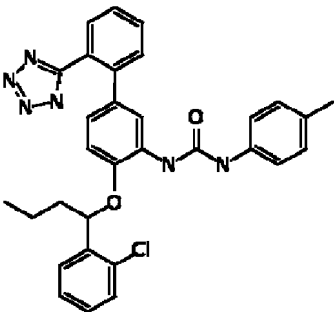
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
302		1,77 ^j	585
303		1,73 ^j	567
304		4,66 ^l	595,4
305		4,83 ^l	551,3

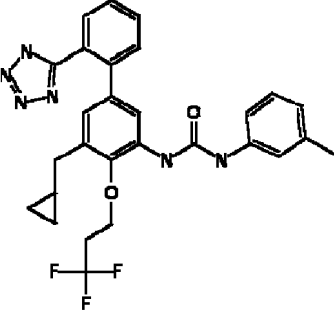
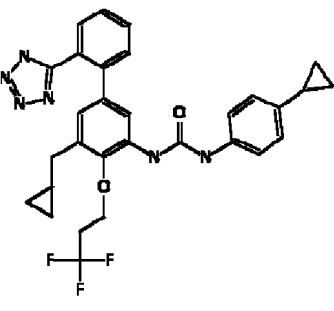
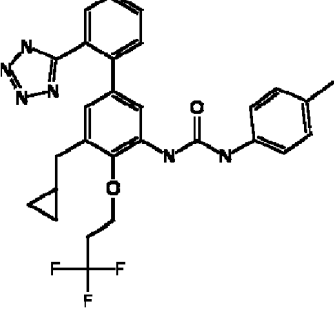
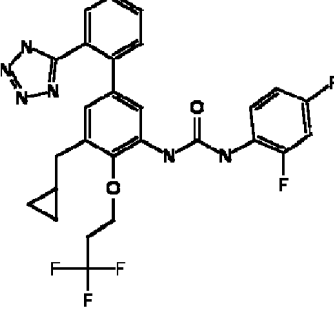
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
306		1,90 ^j	547
307		1,58 ^j	584
308		1,91 ^j	553
309		1,77 ^j	567

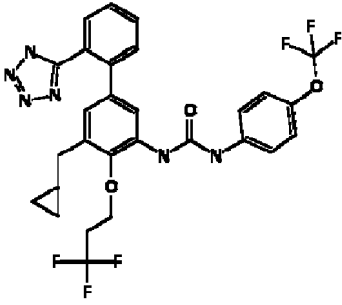
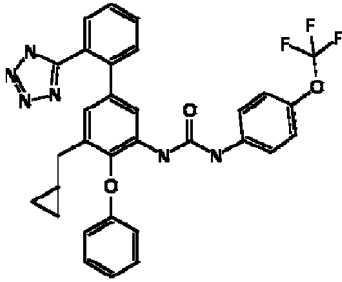
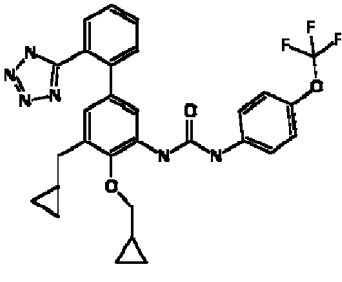
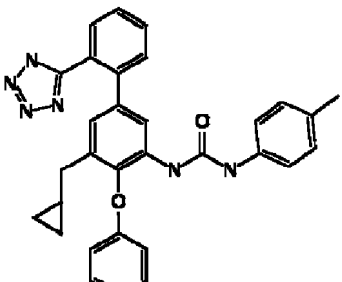
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
310		1,79 ^j	573
311		1,91 ^j	601
312		1,90 ^j	607
313		1,90 ^j	553

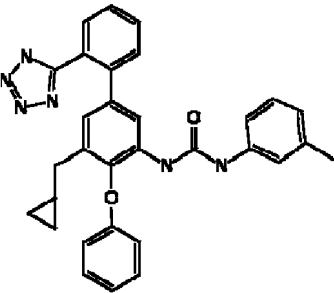
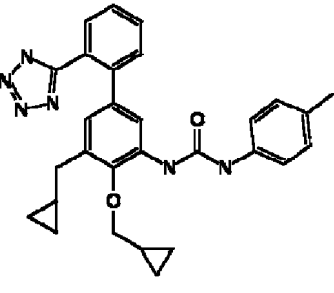
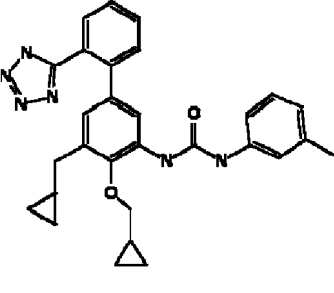
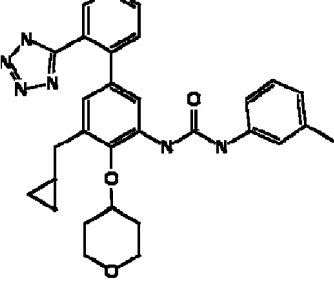
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
315		1,91 ^v	537
316		1,94 ^v	561,2 (M-H) ⁻
317		1,97 ^v	537,2
318		1,96 ^v	559,2

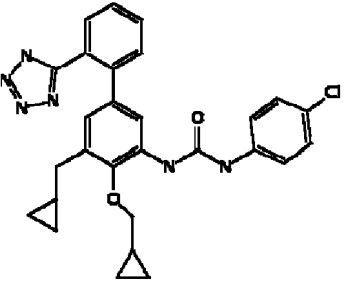
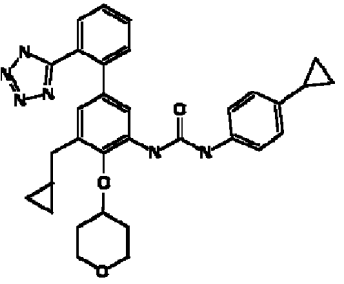
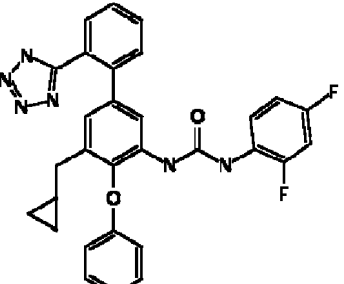
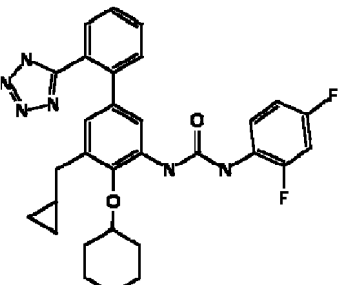
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
319		2,08 ^v	607,2
320		1,97 ^v	587,2
321		1,93 ^v	565,2
322		1,92 ^v	517,2

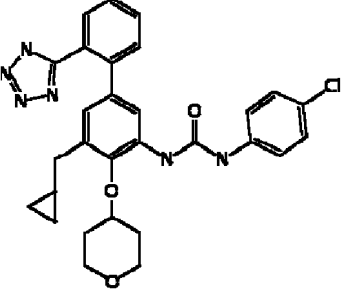
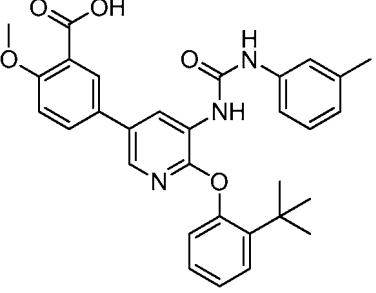
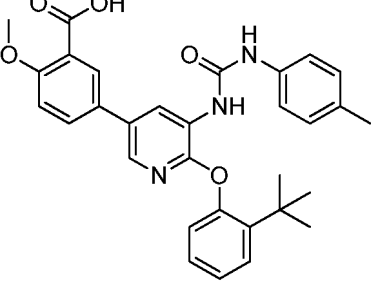
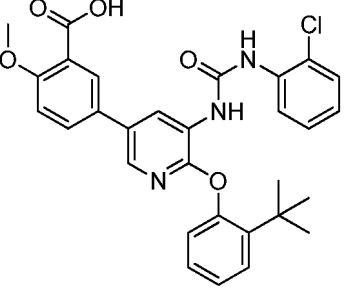
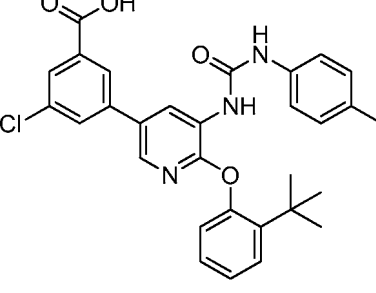
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
323		1,91 ^v	517,2
324		1,89 ^v	495,2
325		1,90 ^v	495,2
326		1,10 ^v	525,4

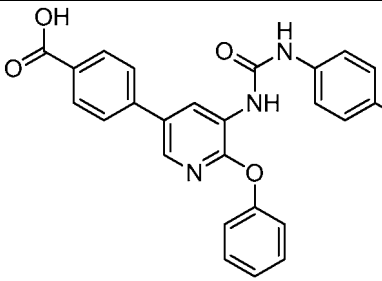
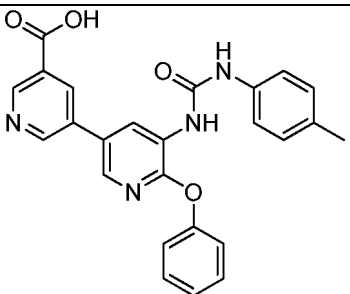
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
327		1,91 ^v	515,2
328		1,67 ^v	551,3
329		1,96 ^v	537,2 (M-H) ⁻
330		1,85 ^v	545,2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
331		1,62 ^v	545,2
332		1,03 ^k	496
333		1,85 ^j	621
334		4,70 ^l	526
335		4,69 ^l	526
336		4,71 ^l	546
337		5,16 ^l	530

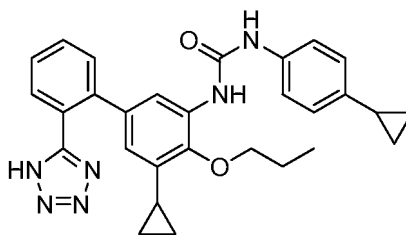
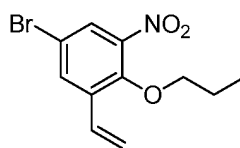
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	HPLC T _r	(M+H) ⁺
338		4,47 ^l	440
339		4,11 ^l	441

Ejemplo 276

1-(5-ciclopropil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-ciclopropilfenil)urea

5

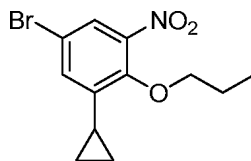
**276A:** 5-bromo-1-nitro-2-propoxi-3-vinilbenceno**276A**

10

A una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (9,86 g, 24,39 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a ta se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (50,8 ml, 50,8 mmol). Después de 3 h de agitación a ta, se añadió una solución de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (5 g, 20,32 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante una noche a ta. Se añadió 1-yodopropano (2,180 ml, 22,36 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. El disolvente se evaporó. Se añadieron DMF (20 ml), 1-yodopropano (2,180 ml, 22,36 mmol) y carbonato potásico (4,21 g, 30,5 mmol). Después de 7 h, la reacción se dejó enfriar a ta, después se detuvo con H₂O y se diluyó con éter. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1X), agua (2X), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color naranja. El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando una máquina ISCO (columna de 80 g, 60 ml/min, EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min, t_r = 12 min) dio el compuesto del título (2,17 g, 7,51 mmol, rendimiento del 36,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25

276B: 5-bromo-1-ciclopropil-3-nitro-2-propoxibenceno

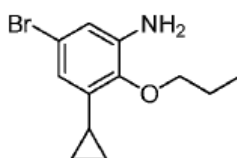


276B

- 5 Se añadió 1-metil-1-nitrosourea (3,60 g, 35,0 mmol) en pequeñas porciones a una mezcla enfriada con hielo de hidróxido potásico (9,20 g, 164 mmol) en éter etílico (29,1 ml) y agua (14,56 ml). La mezcla resultante de color amarillo se agitó durante 15 min a 0 °C. La fase de Et₂O se decantó con una pipeta de Teflon en un matraz Erlenmeyer de Teflon que contenía suficiente KOH para cubrir el fondo del matraz. Después, la mezcla se añadió a una solución de **276A** (0,500 g, 1,748 mmol) y acetato de paladio (II) (0,020 g, 0,087 mmol) en diclorometano (14,56 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se enjuagó con CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó. La RMN mostró el compuesto del título (525 mg, 1,662 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo puro.

276C: 5-bromo-3-ciclopropil-2-propoxianilina

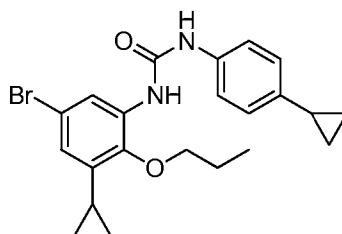
15



276C

- A una solución de cloruro de amonio (0,561 g, 10,49 mmol) en agua (1,046 ml) se le añadió etanol (7,32 ml). El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, después se cargó con 942 mg de escamas de zinc. La mezcla se trató con una solución de **276B** (0,525 g, 1,749 mmol) en 1,9 ml de etanol durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h, después se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró hasta un tercio del volumen, después se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando una máquina ISCO (columna de 40 g, 40 ml/min, EtOAc al 0-30 % en hexanos durante 17 min, t_r = 13,5 min) dio el compuesto del título (428 mg, 1,568 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un residuo incoloro, que se volvió de color pardo después de un periodo de reposo. EM (ES): m/z = 270,1 [M+H]⁺. HPLC T_r: 1,45^m.

30 **276D:** 1-(5-bromo-3-ciclopropil-2-propoxifenil)-3-(4-ciclopropilfenil)urea

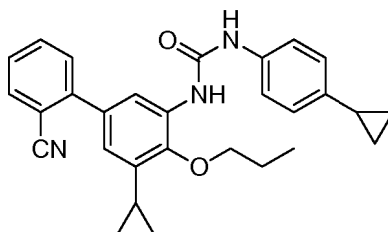


276D

- A una solución de **276C** (50 mg, 0,185 mmol) en tetrahidrofurano (375 µl) se le añadió 1-ciclopropil-4-isocianatobenceno (88 mg, 0,555 mmol). La reacción se calentó a 35 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a ta. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco. El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando una máquina ISCO (columna de 24 g, 35 ml/min, EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 25 min, t_r = 20 min) dio el compuesto del título (61 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (ES): $m/z = 429,5$ $[M+H]^+$. HPLC Tr: 1,75^w.

276E: 1-(2'-ciano-5-ciclopropil-4-propoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(4-ciclopropilfenil)urea



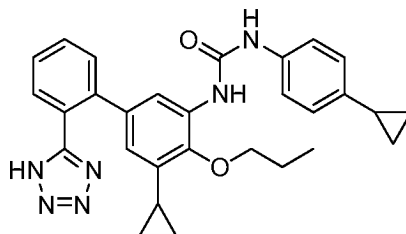
5

276E

A una solución de **276D** (35,7 mg, 0,083 mmol) en dioxano (831 μ l) se le añadieron 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzonitrilo (23,25 mg, 0,108 mmol), fosfato potásico, dibásico (43,4 mg, 0,249 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (3,40 mg, 4,16 μ mol) seguido de desgasificación durante 5 minutos adicionales. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 17 horas. La reacción se dejó enfriar a ta, después se diluyó con EtOAc y H₂O. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando una máquina ISCO (columna de 24 g, 35 ml/min, EtOAc al 0-30 % en hexanos durante 25 min, $t_r = 17$ min) dio el compuesto del título (13,9 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 35,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES): $m/z = 452,3$ $[M+H]^+$. HPLC Tr: 1,70^w.

1-(5 -ciclopropil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3 -(4-ciclopropilfenil)urea

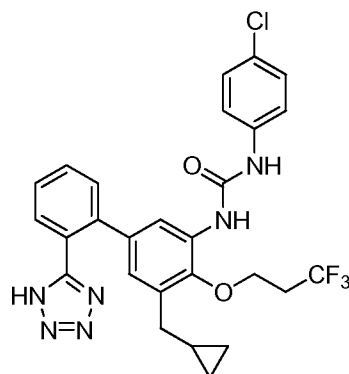
20

**276**

A una solución de **276E** (13,9 mg, 0,031 mmol) en tolueno (123 μ l) se le añadió azidotributilestannano (59,0 μ l, 0,215 mmol) seguido de calentamiento a 105 °C durante 20 horas. La reacción se dejó enfriar a ta, después se concentró mediante una corriente de N₂. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 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: B al 15-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 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: B al 25-65 % durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos a B al 65 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (0,6 mg, rendimiento del 4 %). EM (ES): $m/z = 495,2$ $[M+H]^+$. HPLC Tr: 1,29^w.

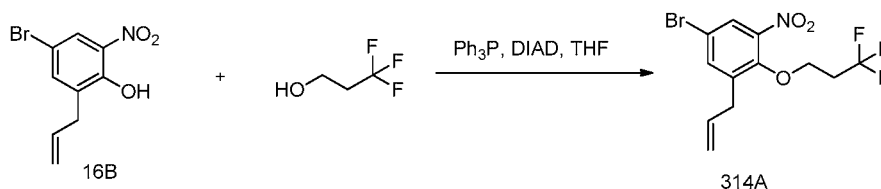
Ejemplo 314

1 -(4-clorofenil)-3 -(5-(ciclopropilmetil)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)-[1,1'-bifenil] -3 -il)urea



5

314A. 1-aliil-5-bromo-3-nitro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)benceno



10

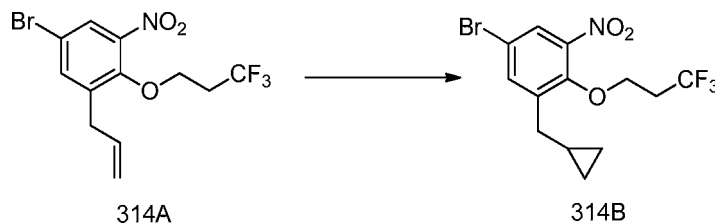
Se añadieron trifenilfosfina (1,525 g, 5,81 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,130 ml, 5,81 mmol) a una solución de preparación 16B (1 g, 3,87 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,663 g, 5,81 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó durante una noche, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (80 g eluyeron con EtOAc del 0 % al 50 % en Hexano en 25 min para obtener 314A (0,995 g, 2,81 mmol, rendimiento 72,5 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,00 (ddt, *J* = 16,9, 10,3, 6,4 Hz, 1H), 5,29 - 5,06 (m, 2H), 4,35 - 4,09 (m, 2H), 3,63 - 3,40 (m, 2H), 2,73 (ct, *J* = 10,9, 6,1 Hz, 2H)

314B. 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-nitro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)benceno

20



A una solución de 314A (0,5 g, 1,412 mmol) y PdOAc₂ (0,079 g, 0,353 mmol) en éter dietílico (15 ml) se le añadió una solución de diazometano en éter dietílico a 0 grados Celsius. La cual se preparó mediante la adición cuidadosa de N-nitroso-N-metilurea (1,747 g, 16,94 mmol) en una solución de éter dietílico (15 ml) y una solución de KOH al 40 % (792 mg, 14,12 mmol) a -10 grados Celsius, (baño de hielo salado). Después de 30 min la RMN ¹H de una alícuota mostró que la reacción se había completado. El progreso de la reacción también se controló por TLC: La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 20 % de ácido acético, se extrajo con acetato de etilo dos veces, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar 314B (450 mg, 1,222 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,97 (m, 1H), 0,63 (m, 2H); 0,26 (m, 2H)

25

30

El Ejemplo 314 puede prepararse a partir de la preparación 314B mediante los métodos descritos en el Ejemplo 16. EM (ES); *m/z* = 558,2 [M+H]⁺. HPLC T_r: 1,95^v min.

35

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se probaron compuestos a modo de ejemplo para la inhibición de la actividad de IDO. Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación.

40

Ensayo de IDO quinurenina con células IDO1/HEK293 humanas

5 Las células IDO1/HEK293 humanas se sembraron a 10.000 células por 50 µl por pocillo con medio libre de RPMI/rojo fenol que contiene FBS al 10% en una placa de cultivo de tejidos de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos (Matrix Technologies LLC). Se añadieron a cada pocillo 125 nL de cierta concentración de compuesto utilizando sistemas de manejo de líquidos ECHO. Las células se incubaron durante 20 horas en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5%.

10 Los tratamientos compuestos se detuvieron agregando ácido tricloroacético (Sigma-Aldrich) a una concentración final de 0,2%. La placa celular se incubó adicionalmente a 50 °C durante 30 minutos. El sobrenadante de igual volumen (20 µl) y el 0,2% (p/v) de reactivo de Ehrlich (4-dimetilaminobenzaldehído, Sigma-Aldrich) en ácido acético glacial se mezclaron en una nueva placa de 384 pocillos de fondo transparente. Esta placa se incubó, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se midió la absorbancia a 490 nm en el lector de placas Envision.

20 Los valores de CI50 del compuesto se calcularon utilizando los recuentos de 500 nM de un tratamiento convencional de referencia como inhibición al cien por cien, y los recuentos sin compuesto pero tratados con DMSO como inhibición del cero por ciento.

Reactivos: células Hela (ATCC, CCL-2)
 IFNγ (R&D, 28-IF-100)- resuspendido a 10 ug/ml en PBS con BSA al 0,1 %
 TCA al 30 %
 reactivo de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído al 2 % en p/v en ácido acético glacial)
 25 ensayo de proliferación de células no radiactivas acuosas Cell Titer 96, MTS (Promega, N.º de cat. G5430)

Líneas celulares y condiciones del cultivo

30 Las líneas de células cancerosas hela se adquirieron de la American Type Culture Collection. Las células se mantuvieron en medio RPMI1640 sin rojo fenol que tiene alto contenido de glucosa y L-glutamina (Invitrogen) complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS; Invitrogen). Los cultivos celulares se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, y humedad del 100 %.

Tratamiento de células y ensayo de quinurenina

35 Se sembraron células Hela en placas de 96 pocillos (40.000 células por pocillo) y se permitió que se adhiriesen durante 5-6 horas. Las células se trataron después con vehículo (DMSO) o con inhibidor de IDO a una dosis superior de 30 µM (dilución de 3 veces hasta 1,5 nM). Se añadió inmediatamente una concentración final de 100 ng/ml de IFN-γ recombinante humana (R&D 28-IF-100) a las células para estimular la expresión de IDO. Las células tratadas
 40 se incubaron después durante 20 horas a 37 °C. Al final de la incubación de 20 h, se detuvieron las reacciones mediante la adición de TCA al 30 % en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 30 minutos a 50 °C para hidrolizar la N-formilquinurenina a quinurenina. Las células se centrifugaron 10 minutos a 2400 rpm. Se transfirieron 100 µl de sobrenadantes a nuevas placas planas de 96 pocillos y se mezclaron con 100 µl de reactivo de Ehrlich. La solución resultante se incubó durante 10 minutos a TA. Se leyó la absorbancia a 490 nM usando Spectra Max 384
 45 (Molecular Devices).

Los resultados de los ensayos de IDO se muestran en la Tabla a continuación.

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
1	6,18		2,42
2	0,56	0,07	0,06
3		4,81	3,38
4			0,03
5	1,83	1,01	0,12
6			0,73
7	0,75	0,32	0,11
8	0,03	0,01	
9		0,03	
10		0,72	
11		0,16	
12		0,82	

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
13		0,03	
14		0,60	
15		0,38	
16	0,03	0,03	
17		0,20	
18		0,31	
19	0,03	0,02	
20		0,17	
21		0,15	
22	5,92E-03	0,02	
23		0,13	
24		0,08	
25		0,16	
26		0,65	
27		0,85	
28		0,25	
29	0,03	0,03	
30	0,02	9,95E-03	
31	0,02	0,04	
32	0,01	9,47E-03	
33		0,11	
34		0,17	
35		0,10	
36	0,02	0,03	
37		0,13	
38		0,21	
39		0,05	
40		0,13	
41			0,43
42	0,62	0,34	0,09
43		10,00	0,44
44			0,49
45		0,39	0,15
46	0,54	0,32	0,05
47			0,54
48			1,23
49		2,63	0,59
50			0,90
51			0,83
52			1,27
53			2,18
54		2,54	0,51
55			0,11
56			0,13
57		0,39	0,13
58		0,77	0,24
59			0,88
60		1,15	0,31

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
61			0,31
62		0,53	0,14
63	1,60	1,61	0,39
64		0,64	0,18
65		0,63	0,20
66		1,59	0,82
67			0,58
68			0,49
69	6,19		2,09
70			0,39
71			0,18
72			0,38
73	2,97	1,57	0,84
74		0,52	0,40
75		0,55	0,37
76		2,04	0,60
77	2,33	0,78	0,33
78			0,08
79	0,42	0,13	0,06
80			0,13
81		0,32	0,13
82			0,84
83		1,19	0,21
84			0,16
85			0,11
86			0,23
87			0,28
88			0,13
89			0,12
90			0,26
91			0,25
92			0,24
93			0,62
94		3,06	0,17
95			0,26
96			0,18
97			
98			0,16
99			0,22
100			0,47
101			1,01
102			0,22
103	1,31	0,47	0,09
104			0,10
105			0,37
106			0,47
107			0,32
108			0,72

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
109			0,60
110		2,05	0,13
111		0,43	0,18
112		1,05	0,37
113	1,66	0,88	0,69
114	0,12	0,10	0,02
115	0,24	0,20	0,05
116	0,79	0,78	0,10
117			
118		1,06	0,92
119			0,78
120	0,26	0,43	0,08
121		0,39	0,11
122	0,66	0,25	0,08
123	0,68	0,73	0,16
124		0,82	0,14
125		0,73	0,17
126		0,76	0,19
127	3,29	2,43	0,49
128		0,25	0,04
129	0,29	0,30	0,07
130		0,48	0,12
131	0,77	0,77	0,16
132		1,46	0,99
133		1,83	0,59
134			1,39
135	5,17		2,24
136	0,07	0,14	0,02
137			2,43
138		2,34	0,39
139		2,64	0,68
140		3,85	0,97
141	0,42	0,33	0,05
142	0,38	0,16	0,04
143	0,53	0,20	0,05
144		0,51	0,15
145	1,59	0,79	0,28
146		0,58	0,27
147		1,32	0,46
148	2,42	0,49	0,26
149		2,05	0,53
150		7,19	0,71
151	1,12	0,30	0,06
152	0,45	0,29	0,05
153	0,92	0,53	0,04
154		0,54	0,14
155			0,45
156		0,68	0,64

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
157		3,68	2,12
158		4,06	0,86
159		3,47	0,87
160			1,32
161		0,24	0,05
162		2,24	1,25
163		0,47	0,16
164		0,33	0,28
165		0,46	0,39
166		3,63	1,30
167		3,81	1,67
168		0,66	0,24
169		2,34	0,66
170		2,23	0,81
171		0,31	0,09
172		1,92	1,28
173		3,07	1,63
174		0,32	0,28
175		2,58	1,48
176		0,28	0,09
177		0,42	0,20
178		1,74	0,89
179			0,21
180		0,27	0,15
181		0,74	0,09
182			1,05
183			0,69
184			1,10
185		0,68	0,16
186			1,13
187		2,33	0,86
188		1,83	0,87
189		1,24	0,36
190		0,45	0,17
191		1,21	0,34
192		1,44	0,37
193		1,16	0,25
194			
195		1,86	
196			
197		0,20	
198		1,49	
199		0,09	
200			1,52
201		8,15	0,78
202			1,69
203			0,50
204			1,25

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
205			0,85
206		3,35	0,85
207			1,23
208			
209			1,74
210			1,54
211			1,63
212			1,07
213		2,56	0,93
214			0,15
215		1,83	0,30
216			1,09
217			1,25
218			0,65
219			
220			0,93
221			1,01
222			1,63
223	7,50		2,64
224	7,50		1,02
225	7,65	2,90	0,57
226	9,19		0,79
227		10,00	0,93
228	nulo		0,42
229	7,50		1,89
230	7,50		1,81
231			0,72
232	7,50		1,80
233	7,50		2,89
234			1,85
235			1,43
236			
237			0,80
238		10,00	0,44
239			1,02
240			0,54
241			1,04
242			1,15
243			1,82
244			0,84
245	6,58	2,25	0,25
246		3,94	0,70
247			1,34
248			1,49
249			2,55
250			1,06
251			0,74
252			0,66

ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
253			1,10
254	1,62	1,16	0,35
255			0,37
256			0,31
257		1,25	0,44
258			2,25
259			2,21
260			5,59
261			0,42
262			4,56
263			
264			0,58
265			3,46
266		2,15	
267		0,39	
268		0,69	
269		1,10	
270		0,02	
271		0,03	
272		0,10	
273		0,04	
274		3,51	
275		1,74	
276		0,69	
277		0,03	
278		0,04	
279		0,65	
280		0,19	
281		0,82	
282		1,38	
283	0,06	0,03	
284	6,49E-03	5,56E-03	
285		0,14	
286		0,47	
287	4,49E-03	3,25E-03	
288	0,02	7,26E-03	
289	0,05	9,83E-03	
290		1,49	
291		0,73	
292		3,35	
293		4,88	
294		0,52	
295		0,05	
296			
297	0,09	0,05	
298	0,03	0,03	
299		0,10	
300		0,14	

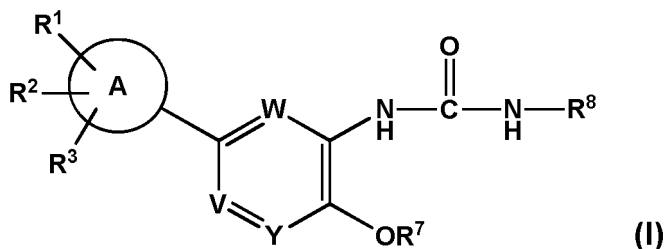
ES 2 719 327 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	HEK humana IDO-1 (CI50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (CI50, uM)	Quinurenina de Hela (CI50, uM)
301		0,21	
302		0,10	
303		0,16	
304		0,14	
305		0,82	
306		5,45	
307		0,04	
308		0,86	
309		0,09	
310		1,72	
311		0,20	
312		0,08	
313	0,61	0,09	
314		2,36	
315		0,08	
316	0,04	0,04	
317		0,33	
318		0,32	
319	0,09	0,05	
320		0,22	
321	0,03	0,01	
322		0,46	
323	0,06	0,04	
324		1,07	
325		2,97	
326		0,13	
327		0,31	
328		0,13	
329		1,66	
330		0,29	
331		0,81	0,52
332		0,18	
333		1,48	1,03
334		16,67	0,38
335			0,34
336		1,11	0,76
337	7,50		2,26
338			87,93
339	6,18		2,42

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



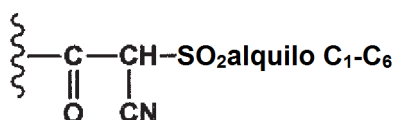
5

en donde:

10 W es CR⁴;
V es CR⁵, y
Y es CR⁶ o N;



es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;
R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R²⁰,



15

20 -CONHSO₂R²¹, -CONHCOOR²² o -SO₂NHCOR²³, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxí, alcoxi, oxo, alcanoiló, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionó, ariltionó, arilalquiltionó, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

25 R² y R³ son independientemente H, hidroxí, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, halo, N(alquilo C₁-C₆)₂ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxí, alcoxi, oxo, alcanoiló, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltionó, ariltionó, arilalquiltionó, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

30 R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alcanoiló C₁-C₆, halo, CN, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquen-dienilo C₂-C₆, dihidroindenilo, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido u OH,

40 en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-3 grupos seleccionados entre halo, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o ciano;


45 R⁷ es H, arilo opcionalmente sustituido, carbociclilo bicíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₉ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C₅-C₈ opcionalmente sustituido,

en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-3 grupos seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alquiniloxi C₂-C₆(alquilo C₁-C₆)₀₋₁, halo, halo-arilo sustituido, oxo, trihalo-alquilo C₁-C₆ u OR¹⁹, en donde R¹⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

- 5 R^8 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, alcocarbonilo C_1-C_6 heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, $R^{24}CO-$, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalqueno C_5-C_8 opcionalmente sustituido,
- 10 en donde los sustituyentes opcionales, cuando sea posible, son de 1-2 grupos seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halo, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros, NH_2CO- , di-alquilamino C_1-C_6 , aminosulfonilo, heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, hidroxilo, alquilsulfonilo C_1-C_6 , azido o arilo;
- 15 R^{19} es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;
- R^{20} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, CF_3 , CF_2CF_3 o CH_2CF_3 , en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, alcanilo, arilo, alcanilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltion, ariltion, arilalquiltion, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;
- 20 R^{21} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, alcanilo, arilo, alcanilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltion, ariltion, arilalquiltion, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;
- 25 R^{22} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;
- R^{23} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;
- R^{24} es aril-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilarilo C_1-C_6 , aril-alquil(hidroxilo) C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, arilo, arilo, alcanilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltion, ariltion, arilalquiltion, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;
- 30 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde:

- 45 W es CR^4 ;
V es CR^5 ;
Y es CR^6 o N;
 R^4 es H;
- 50 R^5 es H; y
 R^6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno-dienilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 ;
y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 3. El compuesto como se define en las reivindicaciones 1 o 2 en donde  es fenilo, y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde:

- 60 R^1 es $COOH$, tetrazol-5-ilo, $-NHSO_2R^{20}$ o $-CONHSO_2R^{21}$;
 R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alcóxilo C_1-C_6 ; y
 R^3 es H o alcoxi C_1-C_6 ;
y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

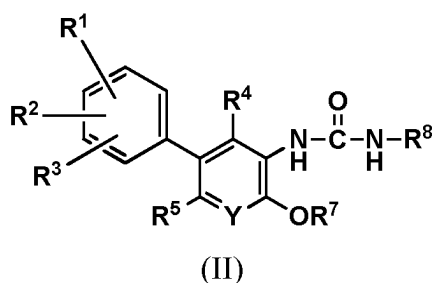
5. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde:

5 R^7 es arilo, alquilo C_1-C_9 opcionalmente sustituido, alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilarilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o aril alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde:

10 R^8 es alquilarilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxiarilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -(alquil C_1-C_6)arilo, cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, alcanoílo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, di-alquilaminofenilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 , y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

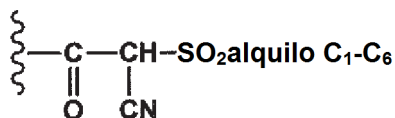
7. Un compuesto de Fórmula (II)



20 en donde:

Y es CR^6 o N;
 R^1 es COOH, tetrazol-5-ilo,

25



o



30

35 R^2 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, OH, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o CF_3 , en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoílo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

40

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es H;

R^5 es H;

45

R^6 es H, arilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, aril-alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido o alquen-dienilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, en donde, cuando un sustituyente se indica como opcionalmente sustituido, los sustituyentes se

seleccionan entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanóilo, ariloxi, alcanóilo, ariloxi, alcanóilo, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los sustituyentes 2 amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcanóilamino, aroilamino, aralcanóilamino, alcanóilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanóilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamida sustituida, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

R⁷ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C₃-C₈, 2,2-dialquildihidrobenzofuranilo C₁-C₆, alquil(aril) C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆(alquil C₁-C₆)arilo, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ es alquilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcóxiarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcóxi C₁-C₆-(alquil C₁-C₆)arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilarilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcanóilarilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, dialquilaminoarilo C₁-C₆, dihidroindenilo, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo

8. El compuesto como se define en la reivindicación 7 en donde:

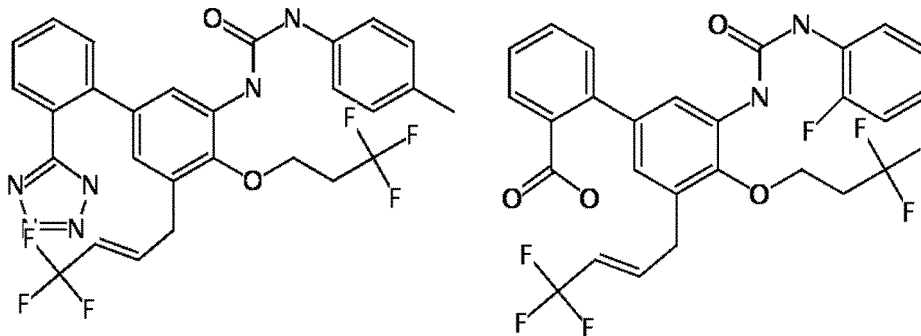
R¹ es COOH, tetrazol-5-ilo;
R² es H, Cl, F, OH o CH₃O; y
R³ es H o CH₃O;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo

9. El compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la CI₅₀ en el ensayo de HEK humana IDO-1 es < 10 nM.

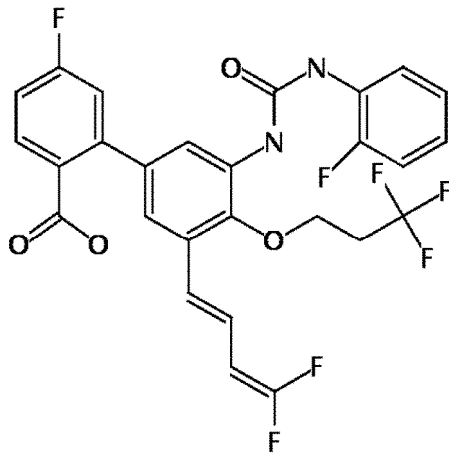
10. Un compuesto seleccionado de

- 1-(4-((2,4-Dimetilpentan-3-il)oxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea;
- (E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea;
- (E)-1-(5-(4,4-Difluorobuta-1,3-dien-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea;
- (E)-1-(4-Propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluorobut-2-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(p-tolil)urea;
- Ácido (E)-3'-(4,4-difluorobuta-1,3-dien-1-il)-5-fluoro-4'-propoxi-5'-(3-(p-tolil)ureido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;
- (E)-1-(5-Cinnamil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-3-il)-3-p-tolilurea;
- Ácido 3'-cinnamil-4'-propoxi-5'-(3-p-tolilureido)-bifenil-2-carboxílico;
- (E)-1-(5-Cinnamil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-3-il)-3-(2-fluorofenil)urea;
- Ácido 4'-(2-(*tert*-butil)fenoxi)-3'-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)ureido)-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;
- Ácido 3'-(3-(2-clorofenil)ureido)-4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxibifenil-3-carboxílico;
- Ácido 4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-o-tolilureido)-bifenil-3-carboxílico;
- Ácido 4'-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)-4-metoxi-3'-(3-m-tolilureido)-bifenil-3-carboxílico;

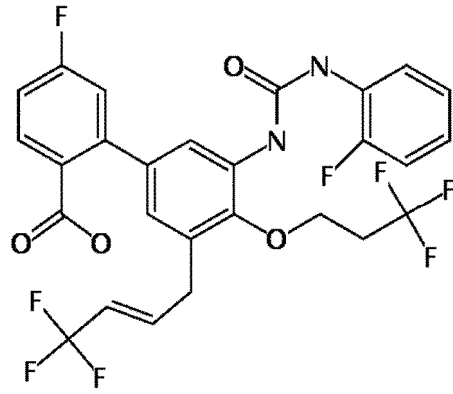


;

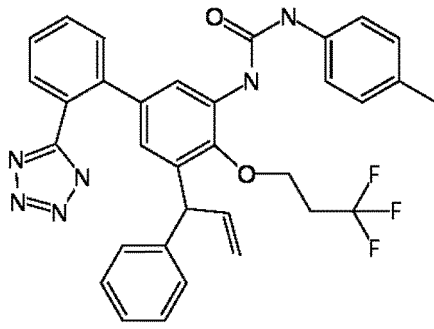
;



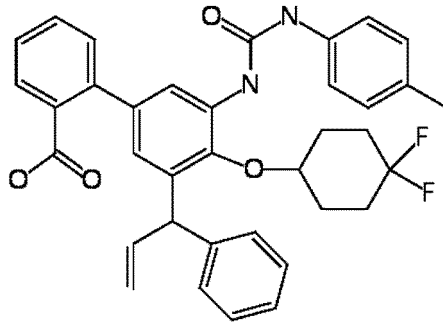
;



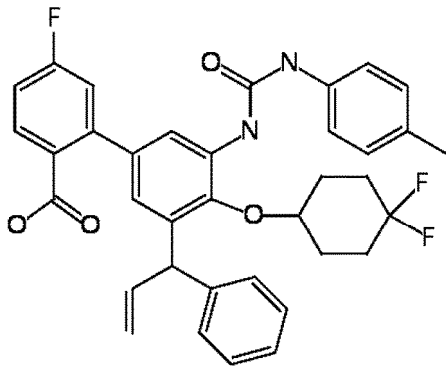
;



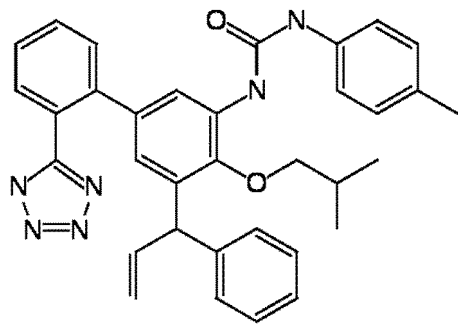
;



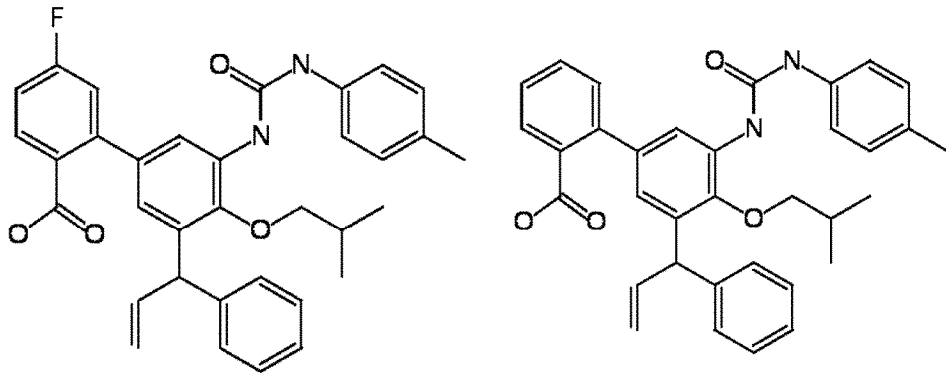
;



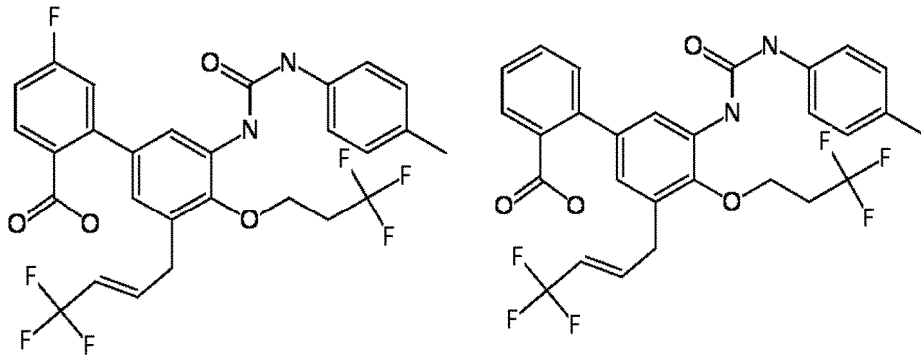
;



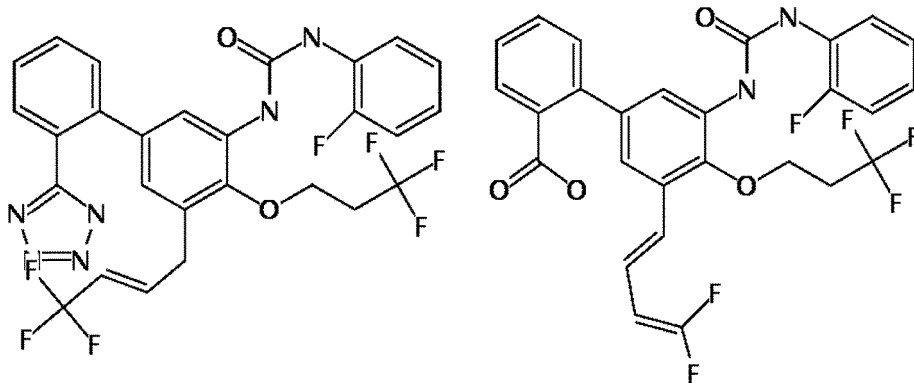
;



;



;



5

;

;

y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros de los mismos o estereoisómeros de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo, o un estereoisómero del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o 10 para su uso en el tratamiento de cáncer, infecciones víricas, depresión, rechazo de trasplante de órganos o una enfermedad autoinmunitaria.

13. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho cáncer se selecciona de cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de

cuello uterino, cáncer renal, cáncer de la cabeza y el cuello, linfoma, leucemia y melanoma.

- 5 14. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho uso comprende además la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antivírico, un agente quimioterapéutico, un inmunosupresor, radiación, una vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, terapia con citocinas y/o un inhibidor de la tirosina quinasa antes, simultáneamente con o después de la administración del compuesto.
- 10 15. Un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en un método de una actividad de inhibición de indoleamina 2,3-dioxigenasa, que comprende poner en contacto dicha indoleamina 2,3-dioxigenasa con dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o un estereoisómero del mismo.