

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 546**

51 Int. Cl.:

C07C 275/42	(2006.01)	A61K 31/41	(2006.01)
C07D 305/06	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	A61K 31/498	(2006.01)
C07D 241/42	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 255/02	(2006.01)		
C07D 261/14	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/196	(2006.01)		
A61K 31/337	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/023877**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150646**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14714106 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2970114**

54 Título: **Inhibidores de IDO**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361787939 P

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

29.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BALOG, JAMES AARON;
HUANG, AUDRIS;
CHEN, BIN;
CHEN, LIBING y
SHAN, WEIFANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 546 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 a dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, infecciones víricas y/o enfermedades autoinmunitarias.

Antecedentes de la invención

El triptófano es un aminoácido que es esencial para la proliferación y la supervivencia celular. La indolamina-2,3-dioxigenasa es una enzima intracelular que contiene hemo que cataliza la etapa primera y limitante de velocidad en la degradación del aminoácido esencial L-triptófano a N-formil-quinurenina. N-formil-quinurenina se metaboliza después mediante múltiples etapas para producir finalmente nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺). Los catabolitos del triptófano producidos a partir de N-formil-quinurenina, tales como quinurenina, se conocen por ser preferentemente citotóxicos para linfocitos T. Así, una sobreexpresión de IDO puede conducir a una tolerancia aumentada en el microentorno tumoral. La sobreexpresión de IDO se ha mostrado que es un factor pronóstico independiente para supervivencia disminuida en pacientes con melanoma, cánceres pancreático, colorrectal y endometrial entre otros. Además, ser descubierto que IDO está implicada en trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo trastornos del ánimo así como otros trastornos crónicos caracterizados por activación de IDO y depleción de triptófano, tales como infecciones virales, por ejemplo SIDA, enfermedad de Alzheimer, cánceres incluidos leucemia de linfocitos T y cáncer de colon, enfermedades autoinmunes, 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 en inhibir la producción de IDO sería la adición mejor recibida en el armamento del médico.

La patente WO 02/46146 A1 describe derivados sustituidos de ácido carboxílico que se unen al receptor a activado por proliferadores de peroxisomas (PPARα), y su uso en terapia.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, dichos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, para su uso en métodos para modular o inhibir la actividad enzimática de IDO y dichos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos, para su uso en métodos para tratar diversas afecciones médicas.

La presente invención también describe procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos o tautómeros de los mismos.

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.

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 cáncer, infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias y otras dolencias.

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.

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.

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.

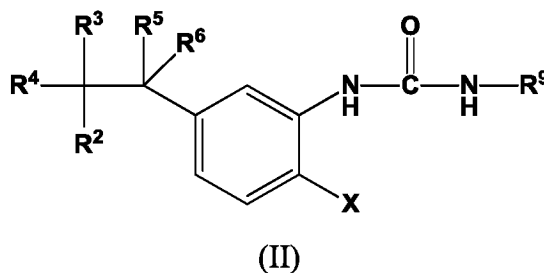
Descripción detallada de la invención

5

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

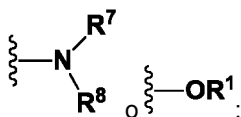
El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, en una primera realización, la invención reivindicada se refiere a un compuesto de fórmula II

10



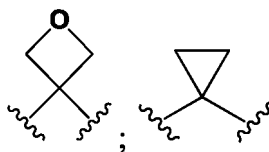
en donde

15 X es



20 R¹ es aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;
 R² es -CO₂H, heterociclilo opcionalmente sustituido, -CONHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido, -CONHCOR¹³ opcionalmente sustituido, -SO₂NHCOR¹³ opcionalmente sustituido o -NHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido;
 R¹³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 R¹⁴ es CF₃ o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 25 R³ es H, halo, CN, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 R⁴ es H o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido u OH, o
 R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar

30



35 R⁷ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxiarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o cicloalquenilo C₄-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, alcanóilo, ariloxi, alcanóiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en donde los 2 sustituyentes del 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, sulfonamida, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, y

45

heterociclilo sustituido;

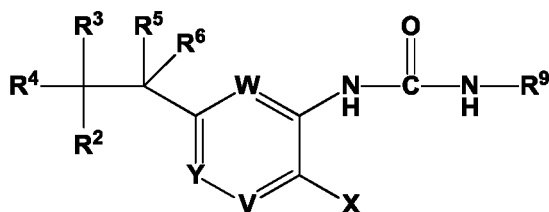
en donde el término "arilo", solo o como parte de un resto mayor, tal como "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a 15 miembros anulares, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene tres

5

a siete miembros anulares;

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

Además, se desvelan en el presente documento, en un primer aspecto, compuestos de Fórmula (I)



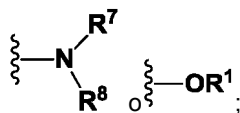
(I)

10

en donde

X es

15



W es N o CR¹⁰;

Y es N o CR¹¹;

V es N o CR¹²;

20

R¹ es aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R² es -CO₂H, heterociclilo opcionalmente sustituido, -CONHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido, -CONHCOR¹³ opcionalmente sustituido, -SO₂NHCOR¹³ opcionalmente sustituido o -NHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido;

R¹³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀

25

opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R¹⁴ es CF₃ o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

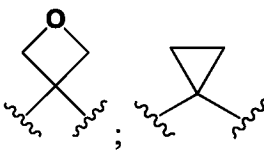
R³ es H, halo, CN, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

30

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido u OH, o

R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar



35

R⁷ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

40

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxiarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o cicloalqueno C₄-C₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;

45

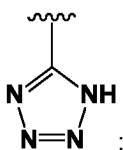
y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance de la primera realización en donde X es NR⁷R⁸ y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del

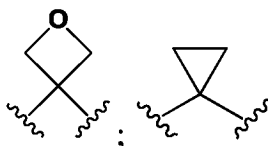
mismo. Además, se desvela en el presente documento, en un segundo aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance del primer aspecto, en donde X se define según la segunda realización.

5 En una tercera realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance de la primera realización en donde X es OR¹ y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se desvela en el presente documento, en un tercer aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance del primer aspecto, en donde X se define según la tercera realización.

10 En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de (II) dentro del alcance de la primera y segunda realizaciones en donde
X es NR⁷R⁸;
R² es CO₂H o

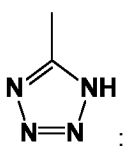


15 R³ es H o alquilo C₁-C₆;
R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;
R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, CF₃ u OH,
o R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar



25 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, o aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
R⁹ es arilo, alquilarilo C₁-C₆, alcoxiarilo C₁-C₆, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se desvela en el presente documento, en un cuarto aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance del primer y segundo aspectos, en donde X, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen según la cuarta realización.

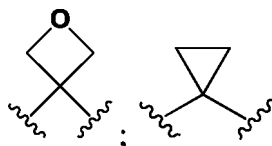
30 En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance de una o más realizaciones previas en donde
R² es CO₂H o



35 R³ es H o CH₃;
R⁴ es H o CH₃;
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre

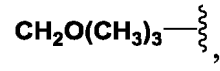
40 H,
CH₃,
CF₃, o
OH,

45 o R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar

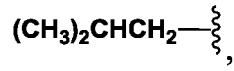
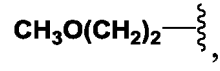


R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre

H,

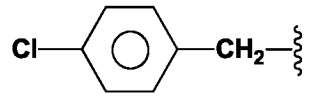


5



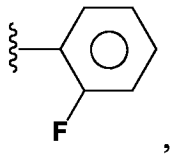
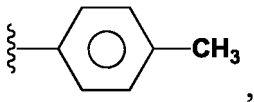
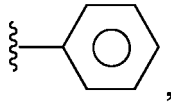
10

o

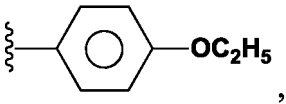
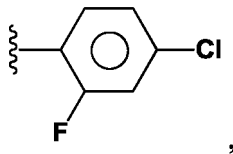


R⁹ es

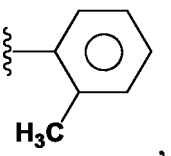
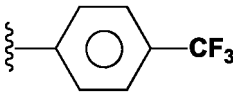
15

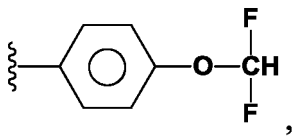
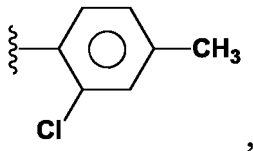
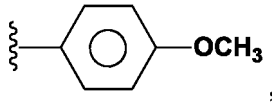


20

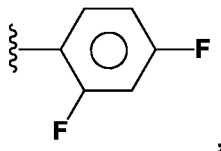
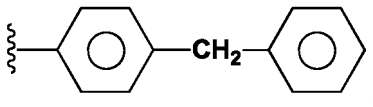


25

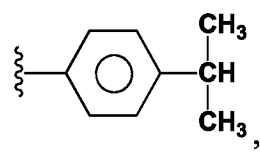
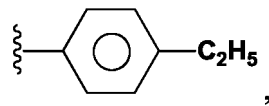
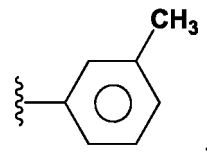




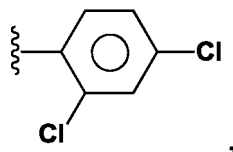
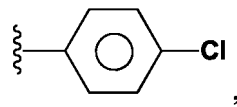
5



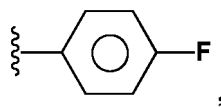
10

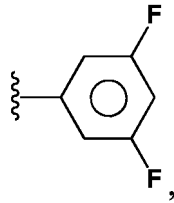
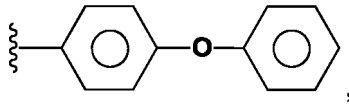


15

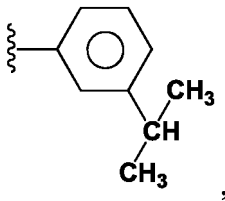
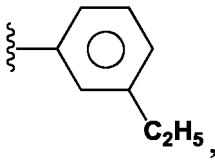


20

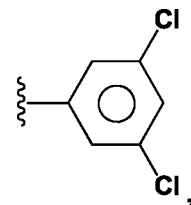
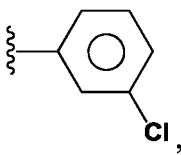




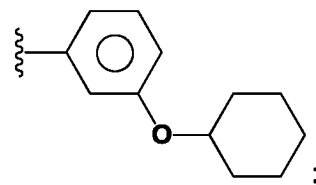
5



10



15



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

20 Además, se desvela en el presente documento, en un quinto aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de uno o más aspectos previos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se definen según la quinta realización, y en donde R_{10} es H; R_{11} es H; y R_{12} es H.

25 En una sexta realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance de una o más realizaciones previas en donde
 X es OR^1 ;
 R^1 es aril-alquilo C_1-C_6 o aril(cicloalquil C_3-C_8)alquilo C_1-C_6 ;

R² es CO₂H;

R³ es H;

R⁴ es H;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₆;

5 R⁹ es alquilarilo C₁-C₆ o haloarilo;

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

Además, se desvela en el presente documento, en un sexto aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de uno o más aspectos previos, en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ se definen según la sexta realización.

En una séptima realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II) dentro del alcance de una o más realizaciones previas en donde

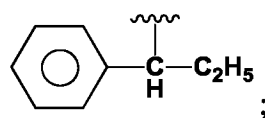
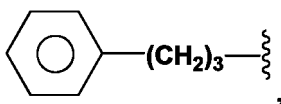
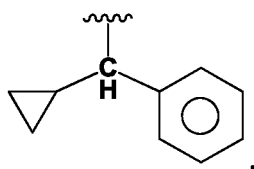
R² es CO₂H;

R³ es H;

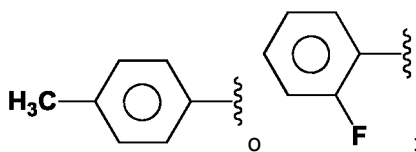
R⁴ es H;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H o CH₃;

R⁴ es



R⁹ es



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

Además, se desvela en el presente documento, en un séptimo aspecto, un compuesto de Fórmula (I) dentro del alcance de uno o más aspectos previos, en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁹ se definen según la séptima realización, y en donde R¹⁰ es H; R¹¹ es H; y R¹² es H.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados dentro del alcance de la primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista subconjunto de compuestos dentro del alcance de cualquiera de las realizaciones anteriores.

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

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

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

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

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica 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.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y 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.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente 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.

20 En otra realización, la presente invención describe 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.

25 En otra realización, la presente invención describe 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.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, o un tautómero del mismo, para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer, infecciones víricas y/o enfermedades autoinmunitarias, que 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.

35 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.

40 En otra realización, la presente invención describe 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, por separado o secuencial en terapia.

45 En otra realización, la presente invención describe 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.

50 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, o un tautómero del mismo, para uso en un método para tratar un paciente que padece o 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 prevenir infecciones víricas, enfermedades proliferativas (por ejemplo, cáncer), y enfermedades autoinmunes.

III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

60 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar o prevenir cualquier enfermedad o afección que sea sensible a la actividad enzimática de IDO. Estas 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, 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.

5 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 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.

15 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.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para inhibir la degradación de triptófano en un sistema que contiene células que expresan IDO tal como un tejido, organismo vivo o cultivo celular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para alterar (por ejemplo, aumentar) los niveles de triptófano extracelular en un mamífero administrando una cantidad eficaz de un compuesto de una composición prevista en el presente documento. Los métodos para medir los niveles de triptófano y la degradación del triptófano son rutinarios en la técnica.

25 La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para inhibir inmunosupresión tal como inmunosupresión mediada por IDO en un paciente administrando al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición indicado en el presente documento. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado con, por ejemplo, cánceres, crecimiento tumoral, metástasis, infección viral y replicación viral.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos para tratar enfermedades asociadas a actividad o 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, 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 sistémico.

45 Como se usa en la presente memoria, 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.

50 Como se usa en la presente memoria, 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.

55 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.

65 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 de la presente invención para uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune proporcionando a un paciente con necesidad del mismo 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, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel tales como pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, 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 antivíricos, agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citoquinas (por ejemplo, IL2 y GM-CSF), y/o inhibidores de tirosina quinasa pueden usarse opcionalmente junto con los compuestos de la presente invención para tratamiento de enfermedades asociadas a IDO, trastornos o afecciones. 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, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clometina, 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 o YERVOY™. 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. Habitualmente el fluido se calienta a 102° a 104° F (38,8 °C a 40 °C). Melfalán es el fármaco que se usa más a menudo en este procedimiento quimioterapéutico. Este se puede administrar con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF).

5 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.

10 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, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxicomformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina y droloxafina.

20 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.

25 Otro(s) agente(s) anticanceroso(s) incluye(n) agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), anticuerpos frente a moléculas co-estimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos frente a citoquinas (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.

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

35 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.

40 Los STI adecuados incluyen, pero sin limitación: (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 quinasa (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)

45 inhibidores de las quinasa 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 deIDO pueden estar en composiciones farmacéuticas separadas. En una realización específica de la presente invención, al menos un inhibidor deIDO y al menos un STI pueden administrarse al paciente de forma simultánea o secuencial. En otras palabras, al menos un inhibidor deIDO puede administrarse primero, al menos un STI puede administrarse primero, o al menos un inhibidor deIDO y al menos un STI pueden administrarse al mismo tiempo. Además, cuando se usa

50 más de un inhibidor deIDO y/o STI, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden.

55 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 deIDO, 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 deIDO de la presente invención además de al menos un inhibidor deIDO establecido (conocido). En una realización específica, al menos uno de los inhibidores deIDO de la composición farmacéutica se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos de fórmula (II).

También se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para tratar una infección viral crónica en un paciente administrando una cantidad eficaz de la composición farmacéutica anterior.

65 En una realización específica de la presente invención, al menos un inhibidor deIDO 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. Además, cuando se usa más de un inhibidor de IDO y/o agente quimioterapéutico, los compuestos pueden administrarse en cualquier orden. De forma análoga, 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 de la 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 antivirales.

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 habituales incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (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 describe 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 individual que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en formas de dosificación individuales múltiples 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 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 Fórmula II, 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, 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, de la forma más preferente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg al 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.

5 Las formas farmacéuticas (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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

45 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.

50 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, una dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de la presente invención para un paciente variará de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

55 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 determinadas realizaciones de la invención, la dosificación es una administración por día.

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

DEFINICIONES

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

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos

de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

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 otra cosa, 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. 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.

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, alcanóilo, ariloxi, alcanóiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en donde los 2 sustituyentes del 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, por ejemplo -SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo -CONH₂, carbamilo sustituido, por ejemplo -CONH(alquilo), -CONH(arilo), -CONH(arilalquilo) o los casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterocíclico, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares y heterocíclico sustituido, a menos que se defina lo contrario.

Con fines de claridad y según 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 centro/núcleo de la estructura.

45 Además, 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 está unido a través del átomo de carbono.

50 Además, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH₃) conectado al enlace.

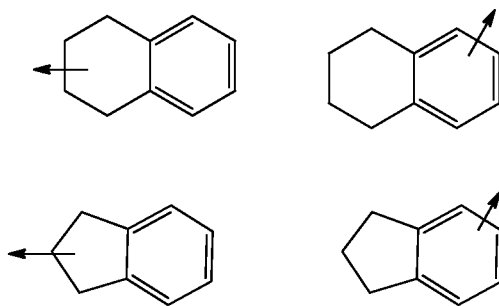
55 Como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene de 1 a 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).

60 El término "alqueniilo" 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, "alqueniilo C₂-C₈" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alqueniilo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo" 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, "alquinilo C₂-C₈" contiene de

dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquililo representativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

- 5 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma análoga, "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-.
- 10 El término "arilo", solo o como parte de un resto mayor, tal como "aralquilo", "aralcoxi" o ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a 15 miembros anulares, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros anulares. 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 terahidronaftilo. El término "aralquilo" o
- 15 "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:



- 20 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.

- 25 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados. Cicloalquilo C₃₋₆ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo
- 30 incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

- 35 "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, sustituidos 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
- 40 incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos 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
- 45 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 forma análoga, "haloalquiltio" 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-.

- 50 El término "bencilo", tal 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 la presente memoria, el término "heterociclo", "heterocicilo", o "grupo heterocíclico" pretende
- 55 indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o 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 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ 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 del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean 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, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, 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, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazínilo, ftalazínilo, piperazínilo, 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, quinoxalínilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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 la presente memoria, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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 o 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. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean 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, ftalazínilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalínilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" indique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro anular heteroatómico, 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 donde R es H u otro sustituyente, si está definido). Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puentado 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 puentados 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

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 de carbazol del compuesto.

5 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.

10 La expresión "grupo atractor de electrones" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo densidad electrónica hacia sí mismo y alejándola de los demás átomos enlazados. Los ejemplos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF₃, CF₂CF₃, CN, halógeno, haloalquilo, NO₂, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alqueno, alquino, 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, CF₃ y CN.

20 Como se usa en la presente memoria, 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 e 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. y 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). 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 benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinóilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

35 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, tal 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).

40 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido 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).

45 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, entonces 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 den como resultado compuestos estables.

50 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.

60 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.

65 Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica preparando 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, pamoico, 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, UK (2012).

Además, los compuestos de fórmula II pueden tener formas de profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 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. Drug Deliv. 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 compuestos de fórmula II 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. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula II incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, 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 penicilina y cefalosporina. 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 ¹³C y ¹⁴C. 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 estequiométrica o 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 la presente memoria, el término "paciente" se refiere a organismos que se tratan mediante los métodos desvelados en el presente documento. 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.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de 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. Además, 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 10 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.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, y similar, o mejorar un síntoma del mismo.

20 Como se usa en la presente memoria, 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*.

25 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.

30 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 35 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. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa u orden para dar el compuesto o los compuestos deseados. Además, la 40 representación de las reacciones en estos Esquemas como etapas discretas no descarta su realización en tándem, comprimiendo múltiples etapas en el mismo vaso de reacción o realizando múltiples etapas sin purificar o caracterizar el intermedio(s). Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos a continuación, pueden modificarse usando química convencional bien conocida para los expertos en la materia.

45 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 50 para la introducción, retirada, y susceptibilidad relativa a condiciones de reacción de estos grupos es Greene, T.W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

Ejemplos

55 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.

60 Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "t.a." para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" 65 para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "MS" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas,

5 "ESI" para espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" for high resolution mass spectrometry, "LCMS" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia por efecto nuclear Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH u HOAc	ácido acético
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono
base de Hunig	diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
KOAc	acetato potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NMP	N-Metilpirrolidona

(continuación)

MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
LG	grupo saliente
TA	temperatura ambiente

Los compuestos de la presente invención y la divulgación adicional en el presente documento pueden prepararse en diversas formas conocidas por el experto en la materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención y la divulgación adicional en el presente documento pueden sintetizarse usando los métodos descritos posteriormente, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá a veces juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención o la divulgación adicional en el presente documento.

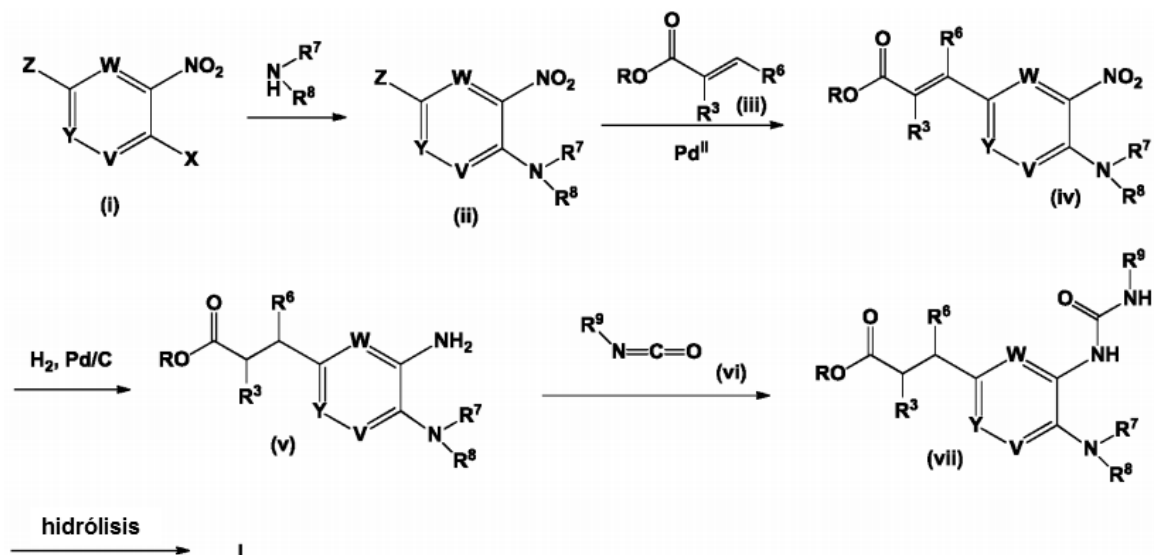
Los nuevos compuestos de la presente invención y de la divulgación adicional en el presente documento pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces deben usarse métodos alternativos.

Los Compuestos de Fórmula (I) y (II) pueden prepararse mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como en procedimientos pertinentes publicados en la bibliografía que usa el experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley (1999)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª Edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (1992); Katritzky, A. R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, 1ª edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1989) y las referencias en los mismos.

Los compuestos (i), donde X = F y Z pueden ser Br, Cl e I están disponibles en el mercado o pueden prepararse utilizando transformaciones convencionales conocidas por los expertos en la materia de química orgánica/medicinal. El tratamiento de los compuestos (i), con aminas HNR⁷R⁸ (Esquema 1) y una base adecuada en un disolvente tal como THF, DMF, NMP, o similar proporciona intermedios (ii). En general, se necesita calentamiento. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación aminas terciarias alifáticas o un exceso de la amina primaria o secundaria reactiva HNR⁷R⁸. El tratamiento de compuestos (ii) en condiciones convencionales de acoplamiento con paladio de Heck tales como un catalizador de Pd^{II} Pd(OAc)₂ y compuestos que contienen olefinas (iii) en un disolvente tal como THF, produce compuestos (iv). La reducción de la olefina y el compuesto nitroaromático encontrado en los compuestos (iv) pueden reducirse en condiciones reductoras tales como pero sin limitación Pd/C en atmósfera de H₂ y en un disolvente tal como acetato de etilo o metanol para proporcionar compuestos de anilina saturada (v). El tratamiento de anilinas (v) con un isocianato R⁹N=C=O, proporciona compuestos de urea (vi). Normalmente, esta reacción se realiza en un disolvente, tal como THF a una temperatura entre ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Pueden convertirse ésteres (vi) en los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula I en diversas condiciones familiares para los expertos 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.

Esquema 1



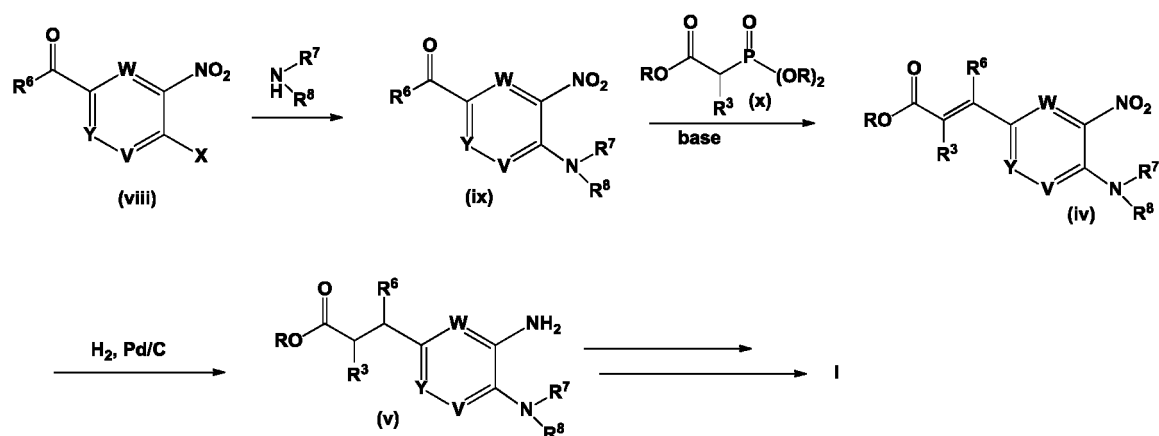
5

El tratamiento de compuestos que contienen compuestos de carbonilo (vii), donde X = F y Z pueden ser Br, Cl e I, con aminas HNR⁷R⁸ (Esquema 1) y una base adecuada en un disolvente tal como THF, DMF, NMP, o similar proporciona intermedios (ii). En general, se necesita calentamiento. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación aminas terciarias alifáticas o un exceso de la amina primaria o secundaria reactiva HNR⁷R⁸. La olefinación del carbonil aldehído o cetona puede conseguirse mediante muchos métodos bien conocidos por el experto en la materia, tales como condiciones de Horner-Wadsworth-Emmons como se muestra en el Esquema 2. En la práctica los compuestos de carbonilo (ix) pueden tratarse con un éster fosfónico (x) en presencia de una base tal como hexametildisilazano sódico (NaHMDS) para proporcionar olefinas (iv). Pueden convertirse olefinas (iv) en compuestos de fórmula I mediante métodos descritos en el Esquema 1.

10

15

Esquema 2

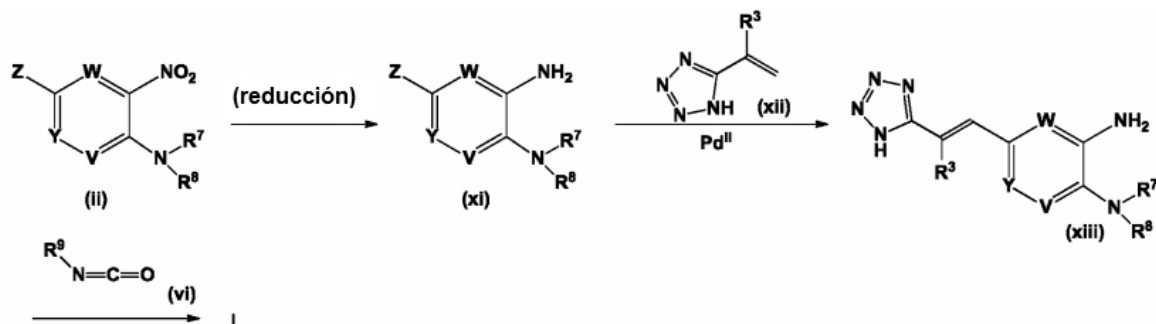


20

En el Esquema 3 puede efectuarse la reducción del grupo nitro en compuestos (ii) para proporcionar anilinas (xi) mediante diversos medios incluyendo hidrogenación catalítica y reducciones con metal en disolución ambas de diversas formas. Véase: Modern Synthetic Reactions, Segunda edición de Herbert O. House, Benjamin Cummings, Menlo Park, California, 1972. Un método preferente para efectuar esta reducción sin retirar el sustituyente halógeno Z implica agitar una solución de (ii) en un disolvente alcohólico con un ácido tal como cloruro amónico y cinc finamente dividido. Las anilinas (xi) pueden acoplarse a las olefinas (xii) en condiciones convencionales de acoplamiento de Heck con un catalizador de Pd^{II} tal como Pd(OAc)₂ para proporcionar las olefinas (xiii). Los compuestos de anilina (xiii) pueden convertirse después en compuestos de fórmula I por tratamiento con un isocianato como se describió previamente.

25

Esquema 3

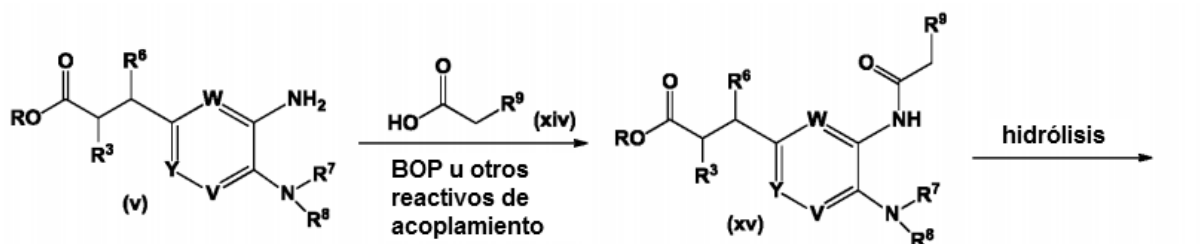


5 Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos (v) (preparados mediante los métodos descritos anteriormente) pueden acoplarse a ácidos carboxílicos usando reactivos de acoplamiento peptídicos tales como Bop, Pybop, HATU o un reactivo similar y una base adecuada en un disolvente tal como THF, DMF, NMP, o similar para proporcionar intermediarios (xv). El uso de tales reactivos de acoplamiento de péptidos se ha revisado por Han, S-Y *et al.*, *Tetrahedron*, 60:2447-2467 (2004). Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación aminas terciarias alifáticas.

10 Como alternativa, las aminas (v) podrían reaccionar con cloruros de ácido de fórmula R^9CH_2COCl para dar amidas (xv), de nuevo en un disolvente en presencia de una base. La conversión de (xv) en compuestos de fórmula I se consigue por hidrólisis del éster mediante métodos descritos previamente para proporcionar un compuesto de fórmula I.

15

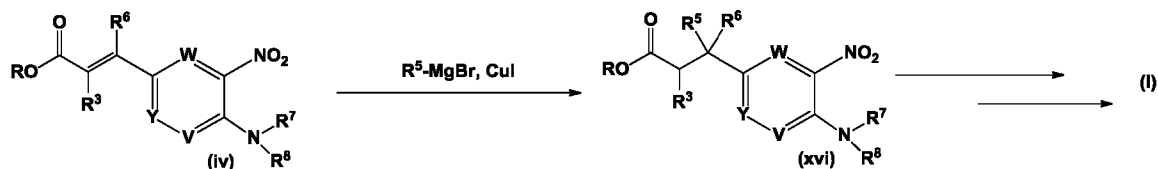
Esquema 4



20 En el esquema 5, los compuestos (iv) pueden tratarse con un organometálico apropiado, tal como un cuprato, para proporcionar compuestos (xvi) donde R^5 se ha instalado en beta al carbonilo del éster. Los expertos en la materia conocen bien estas reacciones y comprenden un alquil o aril reactivo de Grignard tal como ^5R-MgBr y un reactivo de Cu^I tal como yoduro de cobre(I). El cuprato que se forma así puede añadirse después en sentido 1,4 al éster insaturado (iv) para dar los compuestos (xvi) que pueden convertirse en compuestos de fórmula I mediante métodos descritos previamente.

25

Esquema 5



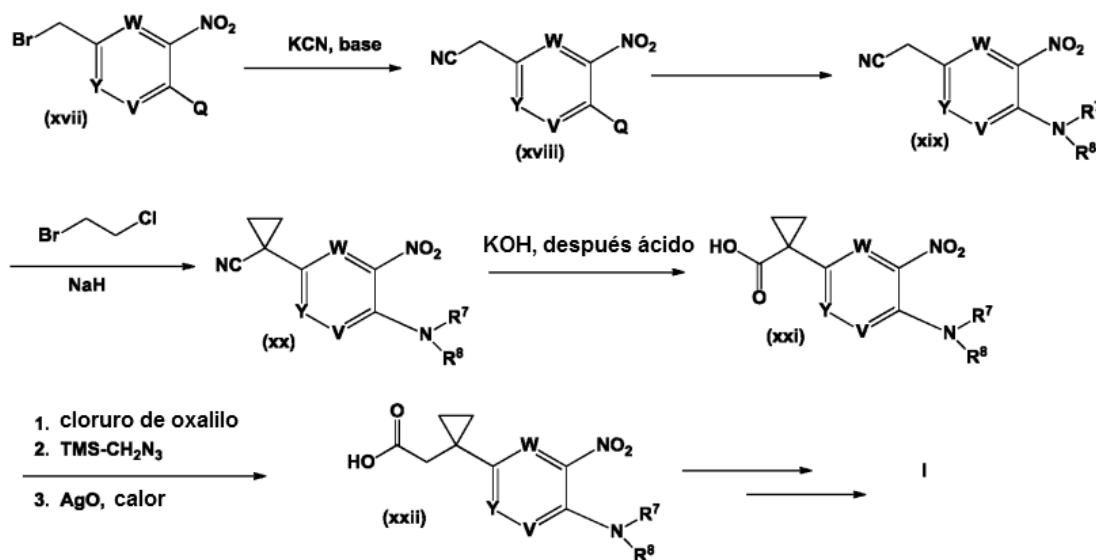
30 El Esquema 6 posterior muestra la preparación de compuestos de fórmula I donde R^5 y R^6 se han unido para formar un ciclopropano. El bromuro de bencilo xvii puede comprarse o sintetizarse por el experto en la materia. El tratamiento de (xvii) con una fuente de anión cianuro, tal como cianuro potásico, en presencia de una base, tal como carbonato potásico proporcionará los compuestos de nitrilo xviii. El tratamiento de xviii con HNR^7R^8 , como se describió previamente proporcionará los compuestos de amina (xix). La formación de ciclopropano puede realizarse mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica. Un método usa 1-bromo-2-cloroetano en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico para proporcionar el ciclopropano (xx). La hidrólisis del nitrilo xx puede conseguirse tratando primero con una base fuerte, tal como hidróxido potásico, a temperaturas elevadas para

35

proporcionar los correspondientes ácidos carboxílicos (xxi). Una homologación de un carbono de los ácidos (xxi) puede realizarse mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica. El Esquema 6 representa un proceso de tres etapas a partir de xxi para producirlos análogos homologados (xxii) (Qiao, J. *et al.* PCT Int Appl, 2003099276. Los ácidos xxii pueden convertirse después en compuestos de fórmula I mediante métodos discutidos previamente.

5

Esquema 6



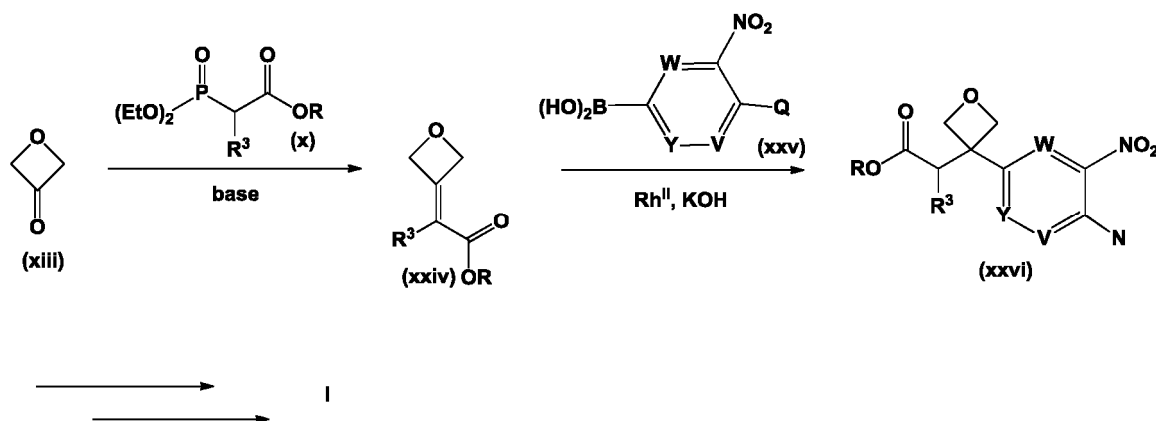
10

El Esquema 7 posterior muestra la preparación de compuestos de oxetano de fórmula I. 2-oxetanona está disponible en el mercado y puede tratarse en condiciones convencionales de olefinación de Horner-Wadsworth Emmons usando un fosfonato (x) en presencia de una base tal como hexametildisilazano de litio (LiHMDS) para proporcionar el éster insaturado (xxiv). La adición 1,4-conjugada catalizada con rodio de un ácido borónico (xxv) y un éster insaturado (xxiv) se conocen bien (Zou, G. *et al.* Dalton Trans. (28), 3055, 2007) y puede realizarse usando un catalizador de rodio^{II}, por ejemplo, Rh(COD)₂Cl₂ en presencia de una base fuerte tal como KOH para proporcionar los oxetanos (xxvi) con una olefina exocíclica. Los oxetanos (xxvi) pueden convertirse en compuestos de fórmula I mediante métodos descritos previamente.

15

20

Esquema 7.



25

El Esquema 8 representa la preparación de compuestos de fórmula I donde X = OR¹. Los compuestos (xxvii), que se pueden comprar, pueden tratarse con un haluro de alilo (xxviii) tal como yoduro de alilo y una base, tal como carbonato potásico, en disolvente tal como DMF para proporcionar el alquil éter (xxix). Puede requerirse calentamiento para la formación de éter. El alil éter xxix se puede animar a experimentar una transposición [3,3]-sigmatrópica por calentamiento a altas temperaturas, por ejemplo 155 °C en un disolvente tal como diglime para proporcionar los compuestos fenólicos (xxx) con el grupo alilo transferido a la posición adyacente orto del anillo de arilo. El fenol (xxx) puede tratarse con una base y un haluro de alquilo R¹-Z en un disolvente tal como THF a

30

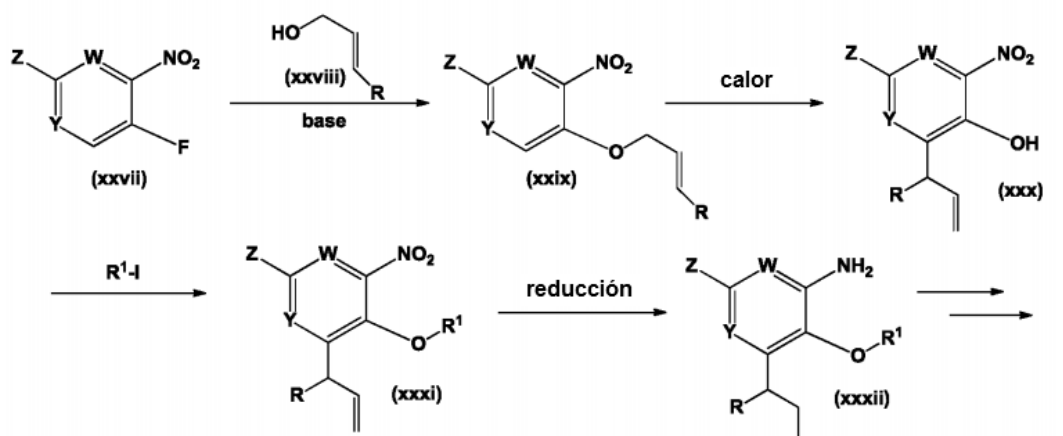
temperatura ambiente o temperaturas elevadas para proporcionar los aril éteres (xxx). La reducción del grupo nitro del arilo y la olefina con Pd/C catalítico y gas hidrógeno como se describió previamente proporcionará los compuestos de anilina saturada (xxxii) que pueden convertirse en un compuesto de fórmula I mediante métodos ya descritos.

5

Esquema 8

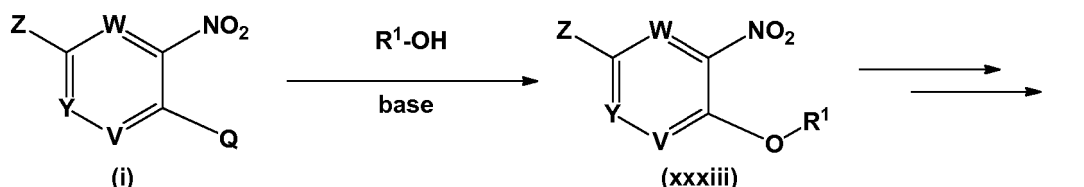
El Esquema 8 representa la preparación de compuestos de fórmula I donde $X = OR^1$. Los compuestos (xxvii), que pueden comprarse o prepararse fácilmente por el experto en la materia, pueden tratarse con un alcohol alílico (xxviii) y una base, tal como LiHMDS en un disolvente tal como THF para proporcionar el alil éter (xxix). El alil éter (xxix) puede animarse a experimentar una transposición [3,3]-sigmatrópica por calentamiento a altas temperaturas, por ejemplo 155 °C en un disolvente tal como diglimes para proporcionar los compuestos fenólicos (xxx) con el grupo alilo transferido a la posición orto del anillo de arilo. El fenol (xxx) puede tratarse secuencialmente con una base y un haluro de alquilo R^1-Z , donde $Z = Br$ o I en un disolvente tal como THF a temperatura ambiente o temperaturas elevadas para proporcionar los aril éteres (xxxii). La reducción del grupo nitro del arilo y la olefina con Pd/C catalítico y gas hidrógeno como se describió previamente proporcionará los compuestos de anilina saturada (xxxii) que pueden convertirse en un compuesto de fórmula I mediante métodos descritos previamente.

20

Esquema 8

25

En otra realización representada en el Esquema 9, los haluros de arilo (i) pueden tratarse con un alcohol R^1-OH en presencia de una base, tal como BuLi en un disolvente tal como THF para proporcionar el alil éter (xxxiii). Los aril éteres (xxxiii) pueden convertirse en compuestos de fórmula I mediante métodos ya descritos en el presente documento.

Esquema 9

30

Ejemplos

35

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

40

MÉTODOS DE HPLC/MS Y HPLC PREPARATORIA/ANALÍTICA EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN O PURIFICACIÓN DE LOS EJEMPLOS

La HPLC/MS analítica se realizó usando los siguientes métodos:

5 Método A: Cromatógrafos líquidos Shimadzu SCL-10A y espectrómetros de masas Waters MICROMASS® ZQ (gas de desolvatación: nitrógeno; Temp. de desolvatación 250 °C; Temp. de la fuente de iones: 120 °C; condiciones de electropulverización positiva) usando el siguiente método: Gradiente lineal de 0% a 100% de disolvente B durante 4 min; visualización de UV a 220 nm; Columna: Waters Sunfire C18 2,1 mm x 30 mm; partícula de 2,5 µm (Calentada a Temp. 40 °C); Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: 10 % de MeOH, agua al 90 %, TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90 % de MeOH, agua al 10 %, TFA al 0,1 %;

10 Método B: Waters Acquity SDS usando el siguiente método: Gradiente lineal de 2% a 98% de disolvente B durante 1,6 min; visualización de UV a 220 nm; Columna: BEH C18 2,1 mm x 50 mm; partícula de 1,7 µm (Calentada a Temp. 50 °C); Caudal: 1 ml/min; Fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo al 100 %, TFA al 0,05 %;

15 Método C: Phenomenex-Luna C18 3 µm 4,6 x 30 mm, 0 %B-95 %B con caudal de 4 ml/min y tiempo de gradiente de 2 min; Fase móvil A: 10 % agua/90 % acetonitrilo con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 10 % agua/90 % acetonitrilo con NH₄OAc 10 mM, longitud de onda de 220 nm.

20 Método D: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 10:90 agua:MeOH 0,1% de TFA; Fase móvil B: 10:90 agua:MeOH 0,1% de TFA; Temperatura: TA; Gradiente: B al 0-100 % durante 2 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,5 ml/min.

25 Método E: YMC S5 ODS, 4,6 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 10 % MeOH-90 % H₂O-0,2 % H₃PO₄; Fase móvil B: 90 % MeOH-10 % H₂O-0,2 % H₃PO₄; Temperatura: 40 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 1 minutos a B al 100 %; Flujo: 4 ml/min.

30 Método F: Columna 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.

35 La cromatografía SFC preparativa quiral se realizó en un cromatógrafo Thar 350 SFC usando el siguiente método: Método G: visualización de UV a 220 nm; Columna: Chiralpak AD-H SFC, DI 5 x 25 cm, 5 µm; Caudal: 60,0 ml/min, contrapresión de 100 bar; Temperatura: 40 °C; y Fase Móvil: 92/8, CO₂/MeOH.

40 La cromatografía SFC analítica quiral se realizó en un cromatógrafo de SFC paralelo Berger Analytical usando el siguiente método:

Método H: visualización de UV a 220 nm; Columna: RR, Whelk-01, 250 x 4,6 mm ID, 5 µm; Caudal: 2 ml/min, contrapresión de 150 bar; y Fase Móvil: 80/20, CO₂/MeOH.

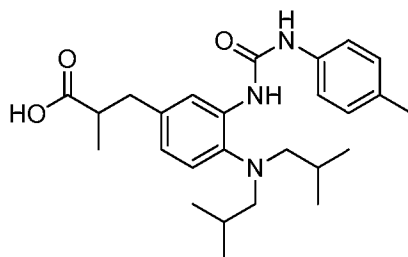
45 Método I (SFC): visualización de UV a 220 nm; Columna: AD, DI 250 x 4,6 mm, 5 µm; Caudal: 3 ml/min, contrapresión de 100 bar; y Fase Móvil: 85/15, CO₂/MeOH.

RMN EMPLEADA EN CARACTERIZACIÓN DE EJEMPLOS

50 Se obtuvieron espectros RMN ¹H (a menos que se indique otra cosa) con espectrómetros de transformada de FOURIER® JEOL o Bruker operando a 400 MHz o 500 MHz. Se realizaron experimentos con ¹H-nOe en algunos casos para la elucidación de la regioquímica con un espectrómetro de transformación de Bruker FOURIER® de 400 MHz.

55 Los datos espectrales se presentan como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se informan en ppm (unidades δ) respecto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros RMN ¹H, o se refieren al pico disolvente residual (2,49 ppm para CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).

60

Ejemplo 1**Enantiómero 1 y Enantiómero 2:****5 Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2-metilpropanoico****10 1A. 4-(diisobutilamino)-3-nitrobenzaldehído**

Una suspensión que contiene 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (7,000 g, 41,4 mmol), carbonato de cesio (20,23 g, 62,1 mmol) y diisobutilamina (16,05 g, 124 mmol) en DMF (70 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 1A (sólido naranja, 10,79 g, 38,8 mmol, rendimiento 94 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₅H₂₂N₂O₃ 278,16, encontrado [M+H] 279,3. T_r = 1,12 min (Método B). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 9,79 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,02 (dt, J = 13,4, 6,9 Hz, 2H), 0,97 - 0,78 (m, 12H)

20 1B. 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de hidruro sódico (17,24 mg, 0,431 mmol) en 2 ml de THF a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (103 mg, 0,431 mmol) gota a gota. La suspensión resultante se volvió una solución transparente. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 min, una solución de 2 ml de THF de 1A (100 mg, 0,359 mmol) se añadió lentamente y la solución resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 h. LC-MS mostró formación de producto, se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x10 ml), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio (E)-3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2-metilacrilato de etilo (aceite amarillo claro, 50 mg, 0,138 mmol, rendimiento 38,4 %). A una solución agitada de (E)-3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2-metilacrilato de etilo obtenida anteriormente (50 mg, 0,138 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió paladio sobre carbono (14,68 mg, 0,014 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 3 h. LC-MS indicó finalización. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (20 ml). El filtrado combinado y los aclarados se evaporaron al vacío para obtener 1B (aceite amarillo claro, 25 mg, 0,07 mmol, rendimiento 54 %). 1B se usó sin purificación en la siguiente etapa. CLEM Anal. Calc. para C₂₀H₃₄N₂O₂ 334,26, encontrado [M+H] 335,41. T_r = 3,06 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,57 - 6,48 (m, 2H), 4,17 - 4,02 (m, 4H), 2,90 (dd, J = 13,4; 6,8 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,57 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 1,73 (dquin, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 12H)

40 1C. Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-2-metilpropanoico racémico

A una solución de 1B (25 mg, 0,075 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (29,9 mg, 0,224 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se usó sin purificación en la siguiente etapa. El éster en bruto se disolvió en THF (1,500 ml) y agua (0,450 ml), después se añadió hidróxido sódico (0,224 ml, 0,224 mmol). Precipitó un sólido. Se añadió MeOH (~1 ml). Después de 16 h, MeOH y THF se retiraron al vacío y el material en bruto se diluyó con 2 ml de agua y el pH se ajustó a ~4 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (2x20 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (32,6 mg, 0,074 mmol, 99% rendimiento). CLEM Anal. Calc. para: C₂₆H₃₇N₃O₃ 439,28, encontrado [M+H] 440,37. T_r = 3,40 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 3H), 6,77 (dd, J = 8,2; 1,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,1; 6,7 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,62 (dquin, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J=6,9 Hz, 12H)

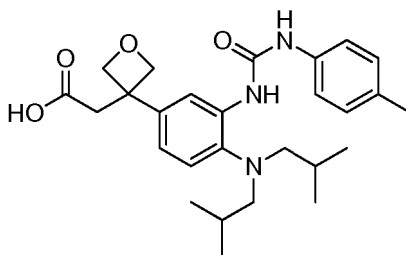
55 Isómero 1 e isómero 2: ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil) ureido)fenil)-2-metilpropanoico

La separación quiral de 1C dio Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de 1D, se desconoce estereoquímica absoluta; La separación quiral preparativa (Método G) de 1C dio Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de 1D, se desconoce

estereoquímica absoluta. Enantiómero 1: HPLC Quiral $T_r = 7,57$ min (Método H); Enantiómero 1: CLEM Anal. Calc. para $C_{26}H_{37}N_3O_3$ 439,28, encontrado $[M+H]$ 440,36. $T_r = 3,43$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,0$; 1,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 13,1$; 7,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (dquin, $J = 13,5$, 6,8 Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,74 (dd, $J = 6,6$, 3,5 Hz, 12H) Enantiómero 2: HPLC Quiral $T_r = 9,03$ min (Método H); CLEM Anal. Calc. para $C_{26}H_{37}N_3O_3$ 439,28, encontrado $[M+H]$ 440,34. $T_r = 3,32$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,1$; 1,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 13,1$; 7,4 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (dquin, $J = 13,4$, 6,7 Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,74 (dd, $J = 6,6$, 3,7 Hz, 12H).

Ejemplo 2

Ácido 2-(3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)oxetan-3-il)acético



2A. 2-(oxetan-3-ilideno)acetato de etilo

A una solución de oxetan-3-ona (500 mg, 6,94 mmol) en CH_2Cl_2 (14 ml) a $0^\circ C$ se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (2659 mg, 7,63 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. LC-MS indicó el pico deseado. La mezcla de reacción se inactivó después con agua (5 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 2A (aceite incoloro, 800 mg, 5,63 mmol, rendimiento 81 %). CLEM Anal. Calc. para $C_7H_{10}O_3$ 142,06, encontrado $[M+H]$ 143,11. $T_r = 1,65$ min (Método B). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,62 (quin, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,54 - 5,44 (m, 2H), 5,29 (td, $J = 3,5$; 2,2 Hz, 2H), 4,15 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

2B. 2-(3-(4-fluoro-3-nitrofenil)oxetan-3-il)acetato de etilo

A una solución de $[Rh(COD)_2Cl]_2$ (26,0 mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió hidróxido potásico (0,915 ml, 1,372 mmol) seguido de 2A (150 mg, 1,055 mmol) (aclarado con 1 ml 1,4-dioxano) y una solución de ácido (4-fluoro-3-nitrofenil)borónico (293 mg, 1,583 mmol) en 1,4-dioxano (1,000 ml). Después de la adición de hidróxido potásico, la solución se volvió una suspensión amarilla. Después de la adición de oxetano, se volvió una solución transparente parda. Después de agitar a TA durante 12 h, LC-MS mostró un nuevo pico. Calentado a $50^\circ C$ durante 2 h, sin cambios. Después de enfriar a TA, se diluyó con 5 ml de salmuera y 10 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 2B (sólido amarillo, 30 mg, 0,106 mmol, rendimiento 10,04 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{13}H_{14}FNO_5$ 283,09, no mostró ion precursor en MS, $T_r = 2,48$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (dd, $J = 6,9$, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,6$, 4,1, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 10,3$; 8,6 Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,05 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

2C. 2-(3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)oxetan-3-il)acetato de etilo

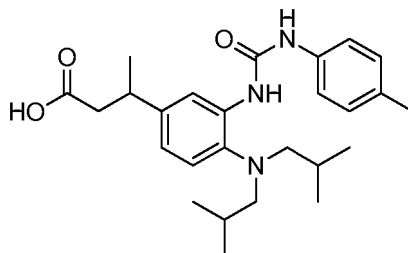
A un matraz que contiene 2B (30 mg, 0,106 mmol) en DMF (1 ml) se añadió diisobutilamina (110 mg, 0,847 mmol) y carbonato de cesio (41,4 mg, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $100^\circ C$ durante 3 h. LC-MS indicó el pico deseado. Después, se calentó a $110^\circ C$ durante 4 h. LC-MS indicó finalización. Después de enfriar a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x10 ml), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 2C (aceite amarillo, 18 mg, 0,046 mmol, rendimiento 43,3 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{21}H_{32}N_2O_5$ 392,23, encontrado $[M+H]$ 393,23. $T_r = 3,79$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,04 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H), 1,90 (dquin, $J = 13,5$, 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H)

Ácido 2-(3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)oxetan-3-il)acético

A una solución agitada de 2C (18 mg, 0,046 mmol) en acetato de etilo (2,00 ml) se añadió paladio sobre carbono (9,76 mg, 9,17 μ mol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 1 hora. La suspensión se filtró después a través de una capa de Celite. La torta de filtro se aclaró con EtOAc (2x) y el filtrado combinado y aclarados se evaporaron al vacío. A esta solución cruda de anilina en THF (2 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (9,16 mg, 0,069 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se usó sin purificación en la siguiente etapa. El éster crudo se disolvió en THF (1,000 ml) y agua (0,500 ml) después hidróxido sódico (solución 1 M, 0,138 ml, 0,138 mmol). Se formó un precipitado, después se añadió MeOH (~1 ml). Después de 16 horas, MeOH y THF se retiraron al vacío y el crudo se diluyó con 2 ml de agua. El pH se ajustó a ~4 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. 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 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; Gradiente: B al 15-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (14,4 mg, 0,027 mmol, 58% rendimiento). CLEM Anal. Calc. para C₂₇H₃₇N₃O₄ 467,28, encontrado [M+H] 468,25. T_r = 3,34 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,00 - 4,85 (m, 4H), 3,24 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 3H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,05 (d, J=5,9 Hz, 12H)

Ejemplo 3

25 Racémico

Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico

30

3A. 1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)etanona

A un matraz que contiene 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona (1,700 g, 9,28 mmol) en DMF (30 ml) se añadió diisobutilamina (1 g, 7,74 mmol) y carbonato de cesio (3,03 g, 9,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. LC-MS indicó formación de producto. Después de enfriar a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x 20 ml), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3A (aceite naranja, 1,6 g, 5,47 mmol, rendimiento 70,7 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₆H₂₄N₂O₃ 292,18, encontrado [M+H] 293,25. T_r = 3,65 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,0; 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,98 (dqin, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 12H)

3B. Isómeros E y Z de 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo

45 A una solución de NaH (0,482 g, 12,04 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (2,191 ml, 10,94 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de 3A (2,191 ml, 10,94 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a TA durante 36 h. LC-MS indicó 1,5:1 de material de partida y producto deseado. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 12 h, la relación cambió a 1:1 pero el cambio se detuvo. Después de enfriar a TA, se inactivó con 10 ml de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dijo el isómero E de 3B (aceite naranja, 0,4 g, 1,104 mmol, 20,17% rendimiento) y el isómero Z de 3B (aceite naranja, 0,03 g, 0,083 mmol, rendimiento 1,512 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₀H₃₀N₂O₄ 362,22, encontrado [M+H] 363,22. T_r = 4,03 min (E) y 4,24 min (Z) (Método A). Isómero mayoritario E: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 12H) Isómero minoritario Z: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,67 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,7; 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz,

55

1H), 5,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 4H), 2,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,94 (dt, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 - 0,80 (m, 12H)

3C. 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)butanoato de etilo

5 A una solución agitada del isómero *E* de 3B (200 mg, 0,552 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (58,7 mg, 0,055 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 2 h. LC-MS indicó finalización. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3x 20 ml). El filtrado combinado y aclarados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio
10 3C (aceite amarillo claro, 140 mg, 0,419 mmol, rendimiento 76 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{20}H_{34}N_2O_2$ 334,26, encontrado [M+H] 335,31. $T_r = 3,09$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,98 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,62 - 6,51 (m, 2H), 4,09 (c, $J=7,3$ Hz, 4H) (2 protones de NH_2), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 5H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 1,73 (dquin, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 12H)

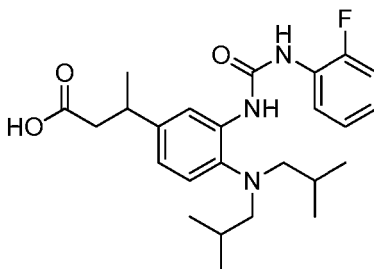
15 Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(*p*-tolil)ureido)fenil)butanoico

A una solución de 3C (70 mg, 0,209 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (41,8 mg, 0,314 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se usó sin purificación en la siguiente etapa. El éster en bruto se disolvió en THF (2 ml) y agua (1 ml), después se añadió
20 hidróxido sodico (0,628 ml, 0,628 mmol). Se formó un precipitado, después se añadió MeOH (~1 ml). Después de 20 h, la mayoría de MeOH y THF se retiraron al vacío y el crudo se diluyó con 2 ml de agua. El pH se ajustó a ~4 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las
25 siguientes condiciones: 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: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 25-100 % de B 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
30 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: 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 55-95 % durante 25 minutos, después una parada de 15 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el
35 compuesto del título (65,4 mg, 0,149 mmol, 71 % rendimiento). CLEM Anal. Calc. para $C_{26}H_{37}N_3O_3$ 439,28, encontrado [M+H] 440,32. $T_r = 3,41$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (dd, $J = 16,1; 8,2$ Hz, 3H), 6,83 (dd, $J = 8,4; 2,0$ Hz, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J=6,4$ Hz, 12H).

40 Ejemplo 4

Enantiómero 1 y Enantiómero 2

45 Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)butanoico



El ejemplo 4 racémico se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 3 utilizando 2-fluoroanilina para
50 formación de urea. El Enantiómero 1 y Enantiómero 2 se obtuvieron por HPLC quiral (Método G), estereoquímica absoluta desconocida. Enantiómero 1: HPLC quiral analítica $T_r = 5,642$ min (Método H); CLEM Anal. Calc. para $C_{25}H_{34}FN_3O_3$ 443,26, encontrado [M+H] 444,16. $T_r = 3,32$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,18 - 6,97 (m, 4H), 6,88 (dd, $J = 8,1; 2,2$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 5H), 1,72 (dquin, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 12H); Enantiómero 2: HPLC quiral analítica $T_r = 6,293$ min (Método H); CLEM Anal. Calc. para
55 $C_{25}H_{34}FN_3O_3$ 443,26, encontrado [M+H] 444,17. $T_r = 3,30$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 2H), 7,21 - 6,97 (m, 4H), 6,88 (dd, $J = 8,1; 2,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,35 -

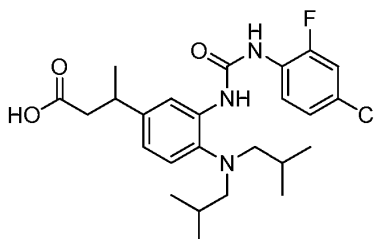
3,19 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 5H), 1,72 (dq, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 2H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H)

Ejemplo 5

5

Racémico

Ácido 3-(3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)butanoico



10

El Ejemplo 5 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 3 utilizando 3-fluoro-4-cloroanilina en la formación de urea. CLEM Anal. Calc. para $C_{25}H_{33}ClFN_3O_3$ 477,22, encontrado $[M+H]$ 478,17. $T_r = 3,63$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 10,9; 2,5$ Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,4; 2,0$ Hz, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 1,64 (dq, $J = 13,2, 6,7$ Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H)

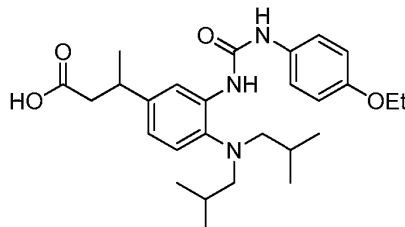
15

Ejemplo 6

20

Racémico

Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-etoxifenil)ureido)fenil)butanoico



25

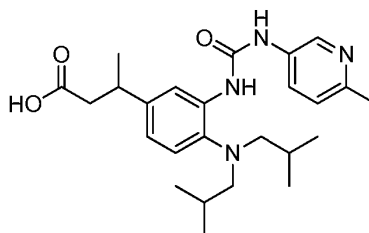
El Ejemplo 6 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 3 utilizando 4-etoxianilina en la formación de urea. CLEM Anal. Calc. para $C_{27}H_{39}N_3O_4$ 469,29, encontrado $[M+H]$ 470,24. $T_r = 3,41$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 - 6,74 (m, 3H), 3,97 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H)

30

Ejemplo 7

Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)butanoico

Racémico



40

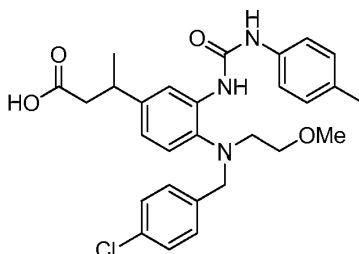
El Ejemplo 7 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 3 excepto la etapa de formación de urea: A una solución de trifosgeno (89 mg, 0,299 mmol) en THF (2 ml) se añadió 6-metilpiridin-3-amina (81 mg, 0,747 mmol)

y base de Hunig (0,261 ml, 1,495 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)butanoato de etilo (50 mg, 0,149 mmol) en THF (2,000 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h. Después de retirar disolvente al vacío, el éster crudo se disolvió en THF (1,000 ml) y agua (0,200 ml) después se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (0,448 ml, 0,448 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) para disolver el precipitado y se convirtió en una solución amarilla transparente. Después de 48 h, la reacción estaba completa por LC-MS. La mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el crudo se diluyó con 2 ml de agua, el pH se ajustó a aproximadamente 6 usando HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. HPLC preparativa dio el ejemplo 7 (aceite amarillo claro, 43 mg, 0,097 mmol, rendimiento 65 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₅H₃₆N₄O₃ 440,28, encontrado [M+H] 441,19. T_r = 2,83 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 14,9; 8,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 7,9; 2,0 Hz, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,63 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,62 (dquin, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 12H)

15 Ejemplo 8

Ácido 3-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico

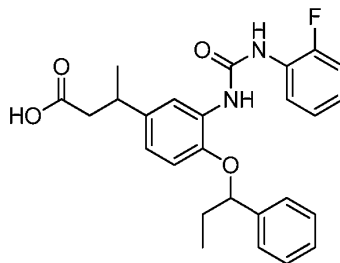
Racémico



A una solución de NaH (0,480 g, 12,01 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (2,186 ml, 10,92 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió una solución de 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona (2,19 ml, 10,92 mmol) en THF (10 ml). La solución resultante se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 20 h. LC-MS indicó el producto deseado. Se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3-(4-fluoro-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo (aceite naranja, 700 mg, 2,76 mmol, 50,6% rendimiento), A un matraz que contiene 3-(4-fluoro-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo obtenido anteriormente (300 mg, 1,185 mmol) en DMF (10 ml) se añadió clorhidrato de N-(4-clorobencil)-2-metoxietanamina (308 mg, 1,303 mmol) y carbonato de cesio (463 mg, 1,422 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 20 ml), los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo (aceite amarillo, 200 mg, 0,462 mmol, rendimiento 39,0 %). A una solución agitada de 3-(4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo obtenido anteriormente (200 mg, 0,462 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (49,2 mg, 0,046 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 1 h. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3x 20 ml). El filtrado combinado y aclarados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3-(3-amino-4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)fenil)butanoato de etilo (aceite amarillo, 120 mg, 0,296 mmol, rendimiento 64,1 %). A una solución de 3-(3-amino-4-((4-clorobencil)(2-metoxietil)amino)fenil)butanoato de etilo obtenido anteriormente (120 mg, 0,296 mmol) en THF (8 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (59,2 mg, 0,445 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 12 mg de producto de urea. Este éster se disolvió en THF (2,000 ml) y agua (1,000 ml) después se añadió hidróxido sódico acuoso 1N (0,889 ml, 0,889 mmol). Se añadió MeOH (2 ml) para disolver el precipitado y se convirtió en una solución amarilla transparente. Después de 24 h, la reacción estaba completa por LC-MS. La mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el crudo se diluyó con 2 ml de agua, el pH se ajustó a aproximadamente 4 usando HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. HPLC preparativa dio el ejemplo 8 (aceite amarillo claro, 2,5 mg, 0,0049 mmol, rendimiento 1,7 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₈H₃₂ClN₃O₄ 509,21, encontrado [M+H] 510,16. T_r = 3,69 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,74 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,07 - 2,95 (m, 4H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 9**Ácido 3-(3-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-(1-fenilpropoxi)fenil)butanoico**

5 (Mezcla racémica de diastereómeros)

**9A. 1-(3-nitro-4-(1-fenilpropoxi)fenil)etanona**

10 A una solución de trifenilfosfina (1086 mg, 4,14 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIAD (0,805 ml, 4,14 mmol). La
mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)etanona
(500 mg, 2,76 mmol) y 1-fenilpropan-1-ol (376 mg, 2,76 mmol) en THF (10,00 ml) gota a gota. Después, la mezcla de
15 reacción se agitó a TA durante 3 h. Después se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo
con EtOAc (2x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre
Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 9A (aceite amarillo claro,
600 mg, 2,005 mmol, rendimiento 72,6 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₇H₁₇NO₄ 299,12, masa encontrada de fenol
252,09; T_r = 3,41 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,37 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,0;
2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 7,0; 5,5 Hz, 1H), 2,54 (s,
20 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

9B. 3-(3-amino-4-(1-fenilpropoxi)fenil)butanoato de etilo (racémico)

25 A una solución de NaH (176 mg, 4,41 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (0,802
ml, 4,01 mmol). Después de 15 min, se volvió una solución transparente. Después se añadió 9A (600 mg,
2,005 mmol) en THF (4,00 ml). Después de agitar a TA durante 4 h. LC-MS indicó formación de productos, se
inactivó con 10 ml de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 20 ml) y los
extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
30 concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio una mezcla inseparable de E y Z 3-(3-nitro-4-(1-
fenilpropoxi)fenil)but-2-enoato de etilo (aceite amarillo, 580 mg, 1,570 mmol, rendimiento 78 %). A una solución
agitada de la mezcla obtenida anteriormente (340 mg, 0,920 mmol) en acetato de etilo (12 ml) se añadió paladio
sobre carbono (98 mg, 0,092 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 1 h. La
suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3x20 ml). El filtrado
combinado y aclarados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 9B (aceite
35 amarillo, 120 mg, 0,351 mmol, rendimiento 38,2 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₁H₂₇NO₃ 341,20, encontrado [M+H]
342,24. T_r = 2,85 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 1H),
6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 7,0; 5,7 Hz, 1H), 4,09
(cd, J = 7,2; 3,2 Hz, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,60 - 2,37 (m, 2H), 2,13 - 1,85 (m, 2H), 1,23 (d, J =
6,8 Hz, 3H), 1,19 (td, J = 7,2; 4,0 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Ácido 3-(3-(3-(2-fluorofenil)ureido)-4-(1-fenilpropoxi)fenil)butanoico (Mezcla racémica de diastereómeros)

45 A una solución de 9B (15 mg, 0,044 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1-fluoro-2-isocianatobenceno (9,04 mg,
0,066 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el éster crudo se
disolvió en THF (2 ml) y agua (1 ml) después se añadió hidróxido sódico (0,132 ml, 0,132 mmol). Se formó un
precipitado, después se añadió MeOH (~1 ml). Después de 20 h, la mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el
crudo se diluyó con 5 ml de agua. El pH se ajustó a ~4 usando HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo después con
EtOAc (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El material
crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm,
50 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: 25-
100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones
que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar
el compuesto del título (15,2 mg, 0,034 mmol, 77 % rendimiento). CLEM Anal. Calc. para C₂₆H₂₇FN₂O₄ 450,20,
55 encontrado [M+H] 451,07. T_r = 3,63 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,63 -
8,50 (m, 1H), 8,24 - 8,10 (m, 1H), 7,97 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 -
7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,4; 3,0 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H),

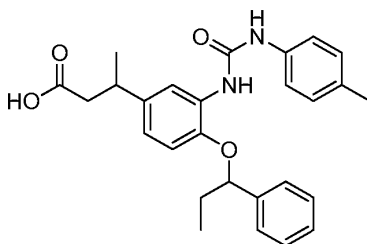
5,26 (dd, $J = 7,4; 5,9$ Hz, 1H), 2,98 (sxt, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,06 (dq, $J = 14,2, 7,2$ Hz, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 10

5

Mezcla racémica de diastereómeros

Ácido 3-(4-(1-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico



10

El Ejemplo 10 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento en el Ejemplo 9 utilizando para-toluilisocianato en la formación de urea. CLEM Anal. Calc. para $C_{27}H_{30}N_2O_4$ 446,22, encontrado $[M+H]$ 447,12. $T_r = 3,70$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 16,6; 7,7$ Hz, 4H), 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,73 (dd, $J = 8,4; 3,0$ Hz, 1H), 6,62 (dt, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 7,2; 5,7$ Hz, 1H), 2,98 (sxt, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)

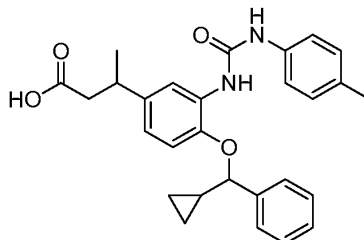
15

Ejemplo 11

20

Mezcla racémica de diastereómeros

Ácido 3-(4-(ciclopropil(fenil)metoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico



25

El Ejemplo 11 se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento en el Ejemplo 9 excepto en que se usó ciclopropil(fenil)metanol en la formación de aril éter. CLEM Anal. Calc. para $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,22, encontrado $[M+H]$ 459,16. $T_r = 3,67$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 - 6,69 (m, 1H), 6,61 (dt, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,98 (dc, $J = 14,5; 7,3$ Hz, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,71 - 0,61 (m, 1H), 0,57 - 0,41 (m, 3H)

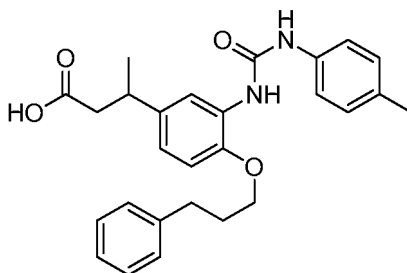
30

Ejemplo 12

35

Ácido 3-(4-(3-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico

Racémico



40

12A. (E)-1-(4-(cinamiloxi)-3-nitrofenil)etanona

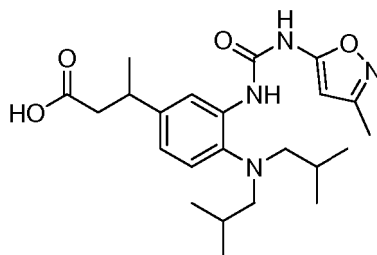
A una solución de 1-(4-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (2 g, 11,04 mmol) en acetona (50 ml) se añadió carbonato potásico (3,05 g, 22,08 mmol). Después se añadió lentamente (E)-(3-bromoprop-1-en-1-il)benceno (3,59 ml, 24,29 mmol). La solución se volvió de transparente a suspensión naranja/amarillo. Después de 16 h, LC-MS indicó pequeña cantidad de producto. Después se calentó a 60 °C durante 1 h, se empezó a ver más producto. Se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La trituration con CH₂Cl₂ (10 ml) y Hexanos (50 ml) precipitó un sólido amarillo. Filtración y secado al vacío dieron 12A (sólido amarillo, 2 g, 6,73 mmol, rendimiento 60,9 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₇H₁₅NO₄ 297,10, no mostró ion precursor en MS, T_r = 3,33 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8; 2,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 15,9, 5,7 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 5,6; 1,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H)

Ácido 3-(4-(3-fenilpropoxi)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico (Racémico)

A una solución de NaH (0,148 g, 3,70 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (0,673 ml, 3,36 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de 12A (0,5 g, 1,68 mmol) en THF. La mezcla de reacción resultante se agitó después a TA durante 16 h. LC-MS indicó finalización. Se inactivó con 10 ml NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con 20 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3-(4-(cinamiloxi)-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo (aceite amarillo, 0,35 g, 0,953 mmol, 56,6% rendimiento) como una mezcla de isómeros E y Z. A una solución agitada de una mezcla de E y Z de 3-(4-(cinamiloxi)-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo obtenido anteriormente (150 mg, 0,408 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (43,4 mg, 0,041 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 1 h. LC-MS indicó finalización. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3x 10 ml). El filtrado combinado y aclarados se concentraron al vacío. El crudo se usó sin purificación en etapa posterior. A una solución de 3-(3-amino-4-(3-fenilpropoxi)fenil)butanoato de etilo crudo (100 mg, 0,293 mmol) obtenido anteriormente en THF (4 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (58,5 mg, 0,439 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el éster crudo se disolvió en THF (4,00 ml) y agua (2,000 ml) después se añadió hidróxido sódico acuoso 1N (0,879 ml, 0,879 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) para disolver el precipitado y se convirtió en una solución amarilla transparente. Después de 3 días, la reacción estaba completa por LC-MS. la mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el crudo se diluyó con 2 ml de agua, el pH se ajustó a aproximadamente 4 usando HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. HPLC preparativa dio 12B (aceite amarillo claro, 9,1 mg, 0,020 mmol, rendimiento 6,7 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₇H₂₀N₂O₄ 446,22, encontrado [M+H] 447,17. T_r = 3,78 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 7,4; 4,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,9 Hz, 3H)

Ejemplo 13

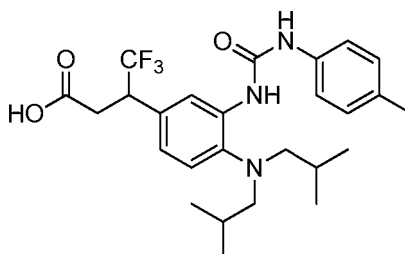
Racémico

Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)butanoico

El Ejemplo 13 se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3 usando 3C y 3-metilisoxazol-5-amina en la formación de urea. CLEM Anal. Calc. para C₂₃H₃₄N₄O₄ 430,26, encontrado [M+H] 431,4. T_r = 0,93 min (Método B). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 1H), 2,64 (d, J = 7,4 Hz, 5H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,9 Hz, 12H)

Ejemplo 14

Racemato, Enantiómero 1 y Enantiómero 2

5 Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico**10 14A. 1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol**

Se añadió TBAF (21,56 ml, 21,56 mmol) a una solución de 4-(diisobutilamino)-3-nitrobenzaldehído (1 g, 3,59 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,766 g, 5,39 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 12 h. LC-MS indicó finalización. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl acuoso 1 N. Después de agitar durante 15 min, el producto se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 14A (aceite naranja, 1,2 g, 3,44 mmol, rendimiento 96 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₆H₂₃F₃N₂O₃ 348,17, encontrado [M+H] 349,14. T_r = 3,76 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8; 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,97 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,93 (dquin, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 12H)

20 14B. 1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

A una solución de 14A (1,3 g, 3,73 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se añadió bicarbonato sódico (0,940 g, 11,20 mmol) seguido de peryodinato de Dess-Martin (2,374 g, 5,60 mmol). Después de agitar durante 16 h, LC-MS indicó finalización, la mezcla de reacción se diluyó después con 20 ml de NaHCO₃ saturado acuoso. Después de agitar durante 15 min, la fase orgánica se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x 20 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 14B (aceite verde, 0,9 g, 2,60 mmol, rendimiento 69,6 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₆H₂₁F₃N₂O₃ 346,15, no mostró ion precursor en MS, T_r = 3,88 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,50- 8,42 (m, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 2,01 (dquin, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 12H)

30 14C. 3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo

A una solución de NaH (0,254 g, 6,35 mmol) en THF (16 ml) a 0 °C se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,156 ml, 5,77 mmol). Después de 30 min, se volvió una solución transparente. Después se añadió 14B (1 g, 2,89 mmol) en THF (8,00 ml). Después de agitar a TA durante 1 h, LC-MS indicó finalización. Se inactivó con 10 ml de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (geometría E/Z no definida) (aceite amarillo, 1 g, 2,401 mmol, rendimiento 83 %). A una solución agitada de 3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo obtenido anteriormente (550 mg, 1,321 mmol) en acetato de etilo (12 ml) se añadió paladio sobre carbono (141 mg, 0,132 mmol) y la suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 2 h. LC-MS indicó finalización. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3x 20 ml). El filtrado combinado y aclarados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 14C (aceite amarillo claro, 200 mg, 0,515 mmol, rendimiento 39,0 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₀H₃₁F₃N₂O₂ 388,23, encontrado [M+H] 389,22. T_r = 3,52 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,54 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 2H), 4,08 (cd, J = 7,1, 3,3 Hz, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,59 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,74 (dquin, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 12H)

50 14D. Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico racémico

A una solución de 14C (25 mg, 0,064 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (12,85 mg, 0,097 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el éster crudo se disolvió en THF (2,000 ml) y agua (1,000 ml) después se añadió hidróxido sódico acuoso 1N (0,193 ml, 0,193 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) para disolver el precipitado y se convirtió en una solución amarilla

transparente. Después de 16 h, la reacción estaba completa por LC-MS. La mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el crudo se diluyó con 5 ml de agua, el pH se ajustó a aproximadamente 4 usando HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. HPLC preparativa dio 14D (aceite amarillo claro, 25,8 mg, 0,052 mmol, rendimiento 81 %). CLEM Anal. Calc. para C₂₆H₃₄F₃N₃O₃ 493,26, encontrado [M+H] 494,20. T_r = 3,83 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 8,2; 1,7 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 9,0; 5,7 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,64 (dquin, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 0,84 (d, J=6,9 Hz, 12H)

10 Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico

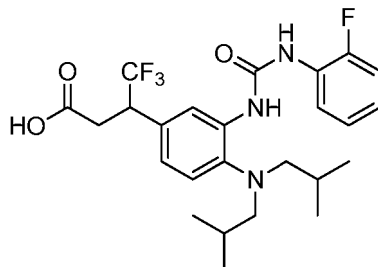
Los enantiómeros individuales se obtuvieron por separación quiral de 14D (Método G); Enantiómero 1 T_r = 9,50 min y enantiómero 2 T_r = 11,50 min (Método H).

15 Enantiómero 1 (elución más rápida): CLEM Anal. Calc. para C₂₆H₃₄F₃N₃O₃ 493,26, encontrado [M+H] 494,5. T_r = 1,07 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 16,6; 3,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,5; 10,1 Hz, 1H), 2,55 - 2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,56 (dquin, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 0,69 (dd, J=15,4, 6,6 Hz, 12H);
 20 Enantiómero 2 (elución más lenta): CLEM Anal. Calc. para C₂₆H₃₄F₃N₃O₃ 493,26, encontrado [M+H] 494,5. T_r = 1,07 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 5H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 3,98 (quind, J = 9,7; 3,9 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,5; 3,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,5; 10,3 Hz, 1H), 2,56 - 2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,56 (dquin, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 0,70 (dd, J=14,7, 6,6 Hz, 12H)

25 Ejemplo 15

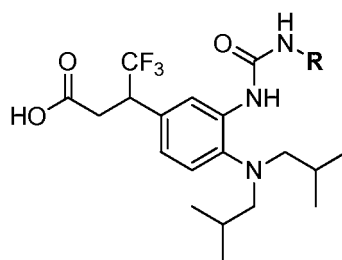
Racémico

30 Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-fluorofenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico



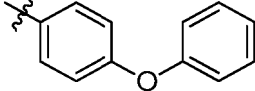
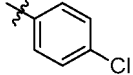
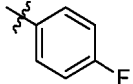
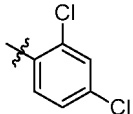
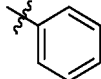
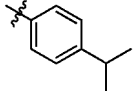
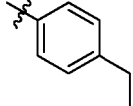
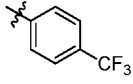
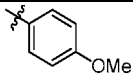
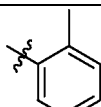
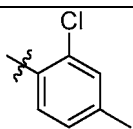
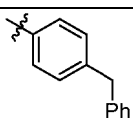
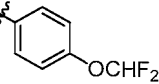
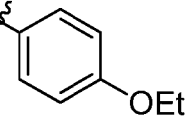
El Ejemplo 15 se obtuvo siguiendo el procedimiento del ejemplo 14 usando el correspondiente isocianato. CLEM Anal. Calc. para C₂₅H₃₁F₄N₃O₃ 497,23, encontrado [M+H] 498,19. T_r = 3,75 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (td, J = 8,3; 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 3H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 16,3; 8,9 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 1,66 (dquin, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 0,83 (d, J=6,4 Hz, 12H)

40 Ejemplos 16 - 31

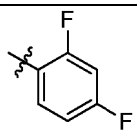
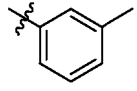


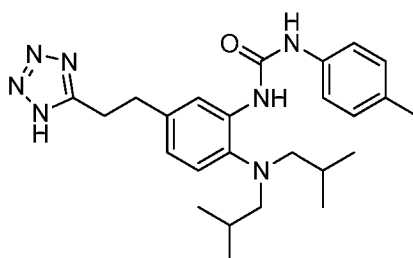
Estos compuestos se obtuvieron siguiendo los procedimientos del Ejemplo 14 usando el correspondiente isocianato.

45

Ej. N.º	Nombre	R	Tr (min)	[M +H] ⁺
16	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-fenoxifenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,35 ^F	572,12
17	Ácido 3-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,24 ^F	514,09
18	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-fluorofenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,11 ^F	498,14
19	Ácido 3-(3-(3-(2,4-diclorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,44 ^F	548,04
20	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-fenilureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,08 ^F	480,17
21	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-isopropilfenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,36 ^F	522,17
22	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-etilfenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,27 ^F	508,18
23	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,32 [*]	548,09
24	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-metoxifenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,04 ^F	510,14
25	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(o-tolil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		1,87 ^F	494,17
26	Ácido 3-(3-(3-(2-cloro-4-metilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,34 ^F	528,15
27	Ácido 3-(3-(3-(4-bencilfenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,39 ^F	570,17
28	Ácido 3-(3-(3-(4-(difluorometoxi)fenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,16 ^F	546,13
29	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(4-etoxifenil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		1,87 ^F	524,19

(continuación)

Ej. N.º	Nombre	R	Tr (min)	[M +H] ⁺
30	Ácido 3-(3-(3-(2,4-difluorofenil)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,17 ^F	516,12
31	Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(m-tolil)ureido)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico		2,17 ^F	494,18

Ejemplo 32**5 1-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea****32A: (E)-4-(2-(1H-tetrazol-5-il)vinil)-N,N-diisobutil-2-nitroanilina**

10 Un matraz de fondo redondo de dos bocas secado al horno que contiene un agitador se cargó con 4-bromo-N,N-diisobutil-2-nitroanilina (1 g, 3,04 mmol), 5-vinil-1H-tetrazol (0,292 g, 3,04 mmol), acetato de paladio (II) (6,82 mg, 0,030 mmol) y trietanolamina (7 ml). La mezcla se calentó y se agitó a 100 °C durante 10 h. LC-MS indicó solo una pequeña cantidad de producto deseado con mucho material de partida remanente. Se añadieron otros 0,01 equiv. de acetato de paladio(II). La mezcla se calentó y se agitó a 100 °C durante otras 48 h. LC-MS indicó finalización.

15 Después de enfriar a TA, se diluyó con DCM (20 ml), se pasó a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con 15% (v/v) de MeOH en DCM, los aclarados orgánicos se concentraron y la purificación por cromatografía ultrarrápida dio 32A (sólido naranja, 0,699 g, 2,030 mmol, rendimiento 66,8 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₇H₂₄N₆O₂ 344,20, encontrado [M+H]⁺ 345,3. T_r = 1,08 min (Método B).

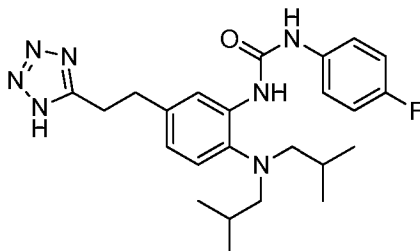
20 32B: 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N1,N1-diisobutilbenceno-1,2-diamina

A una solución de 32A (50 mg, 0,145 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de N₂ se añadió Pd al 10%/C (0,154 mg, 1,452 μmol). La mezcla se desgasificó al vacío, y después se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 32B como aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM Anal. Calc. para C₁₇H₂₈N₆ 316,44, encontrado [M+H]⁺ 317,2. T_r = 0,71 min (Método A).

30 1-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(p-tolil)urea

A una solución de 32C (30 mg, 0,095 mmol) en THF (1 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (0,024 ml, 0,190 mmol). La reacción se agitó 2h a TA, después se interrumpió con 0,03 ml de N,N-dimetiletilendiamina. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 6,45 μmol, 7% rendimiento). CLEM Anal. Calc. para C₂₅H₃₅N₇O 449,29, encontrado [M+H]⁺ 450,3. T_r = 3,44 min (Método A). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,60 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 2,31 - 2,22 (m, 3H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 0,84 (d, J=6,9 Hz, 12H).

35

Ejemplo 33**1-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-2-(diisobutilamino)fenil)-3-(4-fluorofenil)urea**

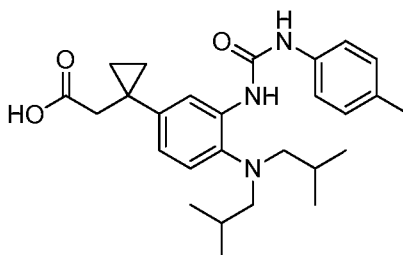
5

33 se obtuvo siguiendo los procedimientos del ejemplo 32 excepto que se usó 4-fluoroanilina en la formación de urea. CLEM Anal. Calc. para $C_{24}H_{32}FN_7O$ 453,27, encontrado $[M+H]$ 454,27. $T_r = 2,21$ min (Método A). RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,61 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,00 (dt, $J = 15,0, 8,9$ Hz, 3H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,78 - 2,47 (m, 4H), 1,82 - 1,54 (m, 2H), 0,88 (s a, 12H)

10

Ejemplo 34**Ácido 2-(1-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropil)acético**

15

**34A: 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetonitrilo**

20 A una solución de 4-(bromometil)-1-fluoro-2-nitrobenceno (1 g, 4,27 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió cianuro de tetraetilamonio (0,801 g, 5,13 mmol). La solución verde oscuro resultante se agitó a TA durante 4 h. Después, el disolvente se retiró *al vacío*, la purificación por cromatografía ultrarrápida dio 34A (aceite amarillo claro, 617 mg, 3,43 mmol, rendimiento 80 %). CLEM Anal. Calc. para $C_8H_5FN_2O_2$ 180,03, no mostró ion precursor, $T_r = 0,74$ min (Método B).

25

34B: 2-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)acetonitrilo

30 Se calentaron 34A (600 mg, 3,33 mmol) y diisobutilamina (2152 mg, 16,65 mmol) a 130 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA la purificación por cromatografía ultrarrápida dio 34B (aceite naranja, 579 mg, 2,001 mmol, rendimiento 60,1 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_2$ 289,18, encontrado $[M+H]$ 290,9. $T_r = 1,12$ min (Método B).

34C: 1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarbonitrilo

35 A una solución de 34B (400 mg, 1,382 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,172 ml, 2,073 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió NaH (138 mg, 3,46 mmol). La solución se oscureció. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a TA. Después de 30 min a TA, LC-MS indicó conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y después se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron.

40 La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 34C (aceite naranja, 331 mg, 1,049 mmol, rendimiento 76 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{18}H_{25}N_3O_2$ 315,19, encontrado $[M+H]$ 316,4. $T_r = 1,18$ min (Método B).

34D: Ácido 1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxílico

45 A una solución de 34C (280 mg, 0,888 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió una solución de NaOH (533 mg, 13,32 mmol) en Agua (5 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. LC-MS indicó 60% del ácido deseado y 40% de amida primaria. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otras 8 h. LC-MS no indicó mejora. Después se enfrió a TA, se concentró al vacío, se diluyó con 5 ml de agua, se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH =

aproximadamente 2. Después se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa dio 34D (123 mg, 0,368 mmol, 41,4% rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para C₁₈H₂₆N₂O₄ 334,19, encontrado [M+H] 334,8. T_r = 1,09 min (Método B). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,45 - 9,17 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7; 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 4H), 1,93 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 12H)

34E: Ácido 2-(1-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)ciclopropil)acético

Una solución de 34D (159 mg, 0,475 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,083 ml, 0,951 mmol) y DMF (0,368 µl, 4,75 µmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después se concentró al vacío, se secó a alto vacío durante 1 h. El material crudo se disolvió en THF (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió trimetilsilildiazometano (2,377 ml, 4,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA durante 4,5 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió óxido de plata (551 mg, 2,377 mmol), DMF (4 ml) y agua (2 ml). Se agitó a 120 °C durante 15 min, después se enfrió a TA, filtró a través de una capa de Celite, se aclaró con EtOAc. Después de la concentración, la purificación por HPLC preparativa dio 34E (aceite amarillo, 29,7 mg, 0,085 mmol, 17,9% rendimiento) LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₂O₄ 348,20, encontrado [M+H] 349,3. T_r = 1,12 min (Método B).

34F: Ácido 2-(1-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)ciclopropil)acético

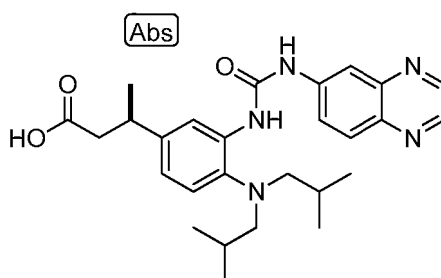
Una solución de 34E (29 mg, 0,083 mmol) en MeOH (5 ml) en atmósfera de N₂ se añadió 10% Pd-C (8,86 mg, 8,32 µmol). La mezcla se desgasificó al vacío, y después se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y concentró para obtener 34F (13,1 mg, 0,041 mmol, 49,4% rendimiento) como un aceite amarillo claro. CLEM Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₂O₄ 318,23, encontrado [M+H] 319,3. T_r = 0,79 min (Método B).

Ácido 2-(1-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)ciclopropil)acético

A una solución de 34F (13 mg, 0,041 mmol) en THF (1 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (10,87 mg, 0,082 mmol). La solución se agitó 3h a TA, después se concentró al vacío y purificó por HPLC para obtener 34G (1,2 mg, 2,66 µmol, 6,51% rendimiento). CLEM Anal. Calc. para C₂₇H₃₇N₃O₃ 451,28, encontrado [M+H] 452,5. T_r = 0,95 min (Método B). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 4H), 2,35 - 2,24 (m, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,00 - 0,91 (m, 4H), 0,83 (d, J=6,4 Hz, 12H).

Ejemplo 35

Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)butanoico



35A. 4-bromo-N,N-diisobutil-2-nitroanilina

Se calentaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (7 g, 31,8 mmol) y diisobutilamina (12,23 ml, 70,0 mmol) a 130 °C durante 3 h. Después se enfriaron a TA, la purificación por cromatografía ultrarrápida dio 35A (sólido rojo brillante, 8,19 g, 24,88 mmol, rendimiento 78 %). CLEM Anal. Calc. para C₁₄H₂₁BrN₂O₂ 328,08, encontrado [M+3] 331,03, T_r = 2,63 min (Método A).

35B. (E)-3-(4-(diisobutilamino)-3-nitrofenil)but-2-enoato de metilo

A una solución de 35A (2 g, 6,07 mmol) en DMF (20 ml) se añadió (E)-but-2-enoato de metilo (1,216 g, 12,15 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,392 g, 1,215 mmol), trietilamina (1,693 ml, 12,15 mmol) y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)-paladio(II) (0,239 g, 0,304 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 min, después se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y filtró a través de Celite empaquetada y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y lavó con salmuera, se secó sobre

MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 35B (1,5 g, 4,31 mmol, 71% rendimiento).

35C. (R)-3-(3-amino-4-(diisobutilamino)fenil)butanoato de metilo

A 35B (1,5 g, 4,31 mmol) en MeOH (50 ml) a ta se añadió Pd al 10%/C (0,644 g, 0,607 mmol). La mezcla se evacuó y rellenó con H₂ (3 x), y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se evacuó al vacío y rellenó con nitrógeno, después se filtró a través de Celite empaquetada y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 35C racémico (0,85 g, 2,60 mmol, 42,8% rendimiento) como líquido incoloro. La separación quiral de 35C racémico por el Método G, dio el enantiómero 1 de reducción más rápida (0,410 g, 1,267 mmol, 48%) T_r = 1,80 min (Método I) y el enantiómero 2 de elución más lenta (0,40 g, 1,24 mmol, 46%) T_r = 2,19 min (Método I), ambos como aceites pardo claro de estereoquímica absoluta desconocida.

35D. (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)butanoato de metilo

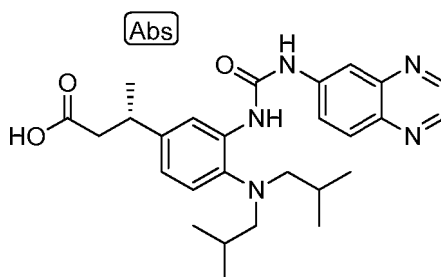
A una solución de enantiómero 1 de 35C (0,0251 g, 0,078 mmol) en THF (1,205 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,017 g, 0,082 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min. A esta reacción se añadieron quinoxalin-6-amina (0,034 g, 0,235 mmol) y trietilamina (0,033 ml, 0,235 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche, después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con H₂O y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 35D como un residuo pardo. El material crudo se usó sin purificación adicional.

Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)butanoico

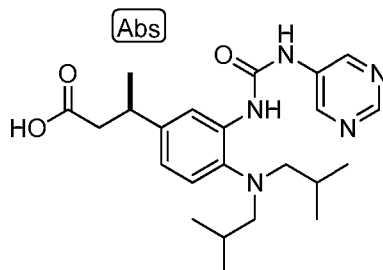
A una solución de 35D (0,039 g, 0,079 mmol) en tetrahidrofurano (0,088 ml) y MeOH (0,044 ml) se añadió solución acuosa 1,5 M de hidróxido de litio (0,529 ml, 0,793 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h, después se dejó agitar a ta durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 1 N (0,79 ml) y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó para dar el producto en bruto como un residuo rojo. 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 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 15-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (16,0 mg, 0,033 mmol, 41 % rendimiento). Anal. Calc. para C₂₇H₃₅N₅O₃ 477,27, encontrado [M+H] 478,4, T_r = 1,43 min (Método C). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,79 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9; 2,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,68 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 1,75 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,9 Hz, 12H).

Ejemplo 36

Ácido (S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(quinoxalin-6-il)ureido)fenil)butanoico



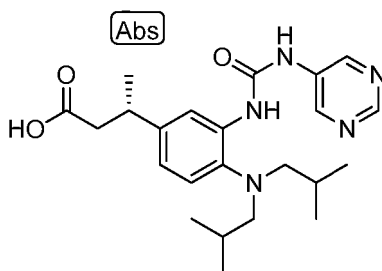
El Ejemplo 36 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 usando enantiómero 2 de 35C y quinoxalin-6-amina en la formación de urea. Anal. Calc. para C₂₇H₃₅N₅O₃ 477,27, encontrado [M+H] 478,4, T_r = 1,39 min (Método C); RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9; 2,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,68 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (dd, J = 15,1; 8,7 Hz, 1H), 1,75 (dquin, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,4 Hz, 12H).

Ejemplo 37**Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)butanoico**

5

El Ejemplo 37 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 utilizando enantiómero 1 de 35C y pirimidin-5-
amina. Anal. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 427,26, encontrado $[M+H]$ 428,3, $T_r = 1,96$ min (Método D); RMN 1H (500 MHz,
METANOL- d_4) δ 9,00 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4$; 2,0 Hz,
1H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,64 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J =$
15,1; 8,7 Hz, 1H), 1,73 (dquin, $J = 13,5$, 6,7 Hz, 2H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H).

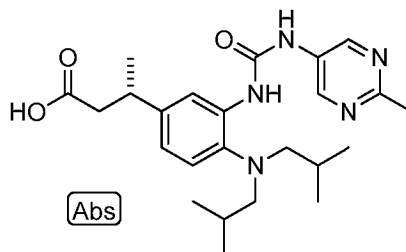
10

Ejemplo 38**15 Ácido (S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(pirimidin-5-il)ureido)fenil)butanoico**

20

El Ejemplo 38 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 usando el enantiómero 2 de 35C y pirimidin-5-
amina en la formación de urea. Anal. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 427,26, encontrado $[M+H]$ 428,3, $T_r = 1,93$ min (Método
D); RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 9,00 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H),
6,94 (dd, $J = 8,2$; 2,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,63 (d, $J =$
5,9 Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 15,1$; 8,7 Hz, 1H), 1,73 (dquin, $J = 13,4$, 6,7 Hz, 2H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,92 (d,
 $J = 6,9$ Hz, 12H).

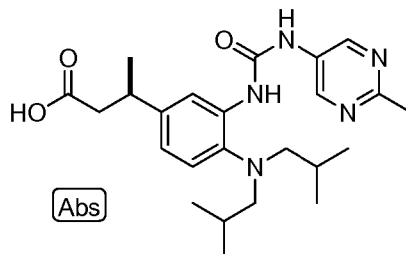
25

Ejemplo 39**Ácido (S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)butanoico**

30

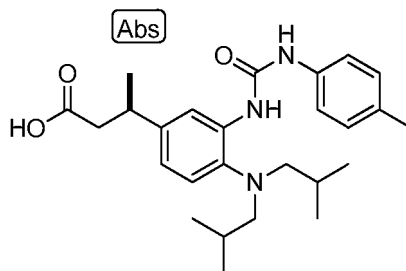
El Ejemplo 39 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 usando enantiómero 2 de 35C y 2-
metilpirimidin-5-amina. Anal. Calc. para $C_{24}H_{35}N_5O_3$ 441,27, encontrado $[M+H]$ 442,3, $T_r = 1,22$ min (Método C).

35

Ejemplo 40**Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)ureido)fenil)butanoico**

5

El Ejemplo 40 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 con enantiómero 1 de 35C y 2-metil pirimidin-5-amina. Anal. Calc. para $C_{24}H_{35}N_5O_3$ 441,27, encontrado $[M+H]$ 442,2, $T_r = 1,27$ min (Método C).

10 Ejemplo 41**Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico**

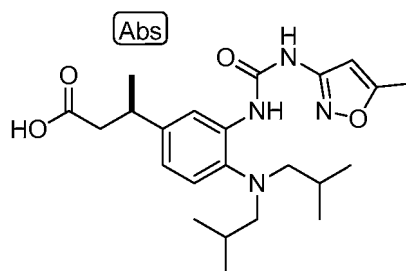
15

El Ejemplo 41 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 utilizando enantiómero 1 de 35C y paratoluilisocianato. Anal. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 439,2, encontrado $[M+H]$ 440,2, $T_r = 1,02$ min (Método B). RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 8,4$; 2,0 Hz, 1H), 4,29 (s a, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 5H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H)

20

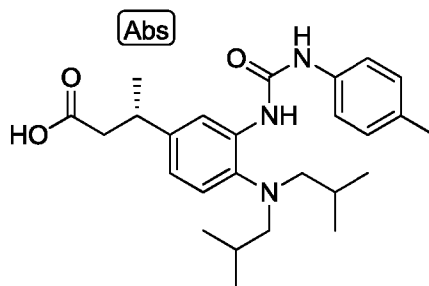
Ejemplo 42**Ácido (R)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)butanoico**

25



El Ejemplo 42 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 utilizando enantiómero 1 de 35C y 5-metilisoxazol-3-amina. Anal. Calc. para $C_{23}H_{34}N_4O_4$ 430,26, encontrado $[M+H]$ 431,4, $T_r = 1,02$ min (Método B). RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,9$; 2,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,60 (dd, $J = 15,1$; 6,2 Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 15,1$; 8,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,68 (dt, $J = 13,4$, 6,7 Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H).

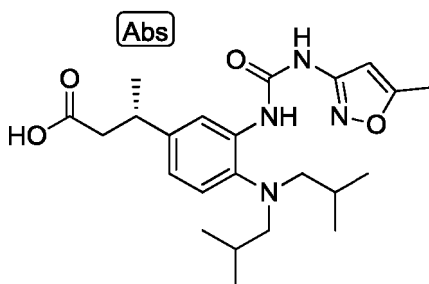
30

Ejemplo 43**Ácidos (5)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico**

5

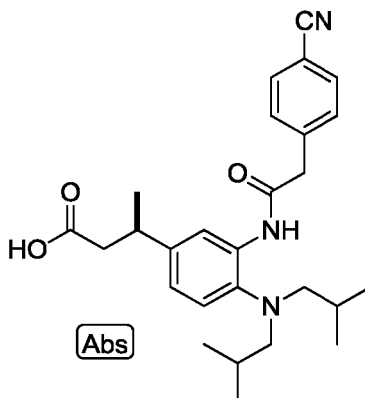
El Ejemplo 43 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 usando el enantiómero 2 de 35C y paratoluilisocianato. Anal. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 439,2, encontrado $[M+H]^+$ 440,2, $T_r = 1,02$ min (Método B). RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 8,4$; 2,0 Hz, 1H), 4,29 (s a, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 5H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H).

10

Ejemplo 44**15 Ácido (S)-3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)butanoico**

20

El Ejemplo 44 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 usando el enantiómero 2 de 35C y 5-metilisoxazol-3-amina. Anal. Calc. para $C_{23}H_{34}N_4O_4$ 430,26, encontrado $[M+H]^+$ 431,4, $T_r = 1,02$ min (Método B). RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,9$; 2,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,60 (dd, $J = 15,1$; 6,2 Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 15,1$; 8,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,68 (dt, $J = 13,4$, 6,7 Hz, 2H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H)

25 Ejemplo de referencia 45**Ácido (R)-3-(3-(2-(4-cianofenil)acetamido)-4-(diisobutilamino)fenil)butanoico**

30

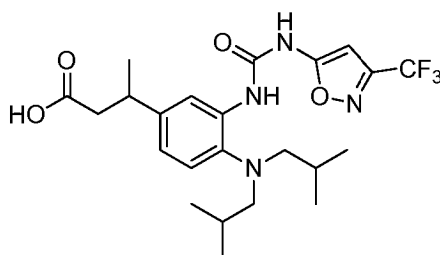
A una solución de enantiómero 1 de 35C (0,030 g, 0,094 mmol) en DMF (0,936 ml) se añadió ácido 2-(4-cianofenil)acético (0,030 g, 0,187 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,025 g, 0,187 mmol), HOBT (0,029 g,

0,187 mmol) y EDC (0,036 g, 0,187 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante 10 minutos y después se añadió DIEA (0,049 ml, 0,281 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y después se diluyó con EtOAc. Después de esto se lavó una vez con HCl 1 N, dos veces con agua y una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. A este material se añadieron 2,0 ml de THF, 0,4 ml de MeOH y 0,4 ml NaOH 1 N. Esta mezcla se calentó a 55 °C durante 72 horas y después se enfrió a TA y se añadieron 0,5 ml de HCl 1 N para neutralizar la solución y esto se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el ácido crudo. 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 15-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo de Referencia 45 (21,9 mg, 0,048 mmol, 51%). CLEM Anal. Calc. para C₂₇H₃₅N₃O₃ 449,6, encontrado [M+H] 450,3, T_r = 1,957 min (Método E).

Ejemplo 46

Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)ureido)fenil)butanoico

20 Racémico



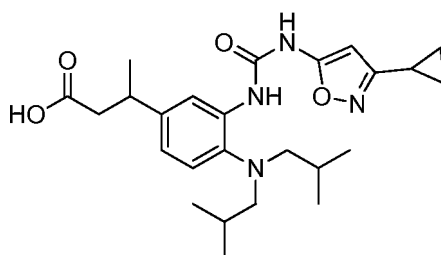
25 El Ejemplo 46 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. Anal. Calc. para C₂₃H₃₁F₃N₄O₄ 484,23, encontrado [M+H] 485,5, T_r = 1,02 min (Método B) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 - 8,23 (m, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,64 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 12H).

Ejemplo 47

30

Ácido 3-(3-(3-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)ureido)-4-(diisobutilamino)fenil)butanoico

Racémico

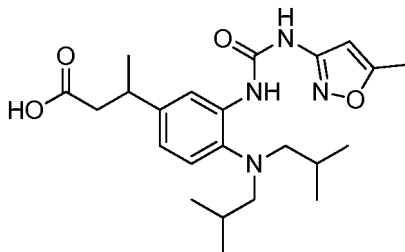


35

40 El Ejemplo 47 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. CLEM Anal. Calc. para C₂₅H₃₆N₄O₄ 456,27, encontrado [M+H] 457,20, T_r = 3,61 min (Método A) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2; 1,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,61 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,60 (tc, J = 13,2; 6,6 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 2H), 0,87 - 0,80 (m, 12H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).

Ejemplo 48**Ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)fenil)butanoico**

5 Racémico



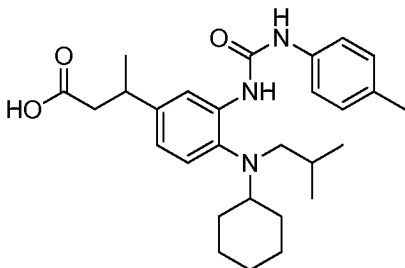
10 El Ejemplo 48 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. CLEM Anal. Calc. para $C_{23}H_{34}N_4O_4$ 430,26, encontrado $[M+H]$ 431,20, $T_r = 3,53$ min (Método A) RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,89 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,9; 2,0$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,60 (dd, $J = 14,9; 6,4$ Hz, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J=6,9$ Hz, 12H).

15 **Ejemplo 49**

Racémico

Ácido 3-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico

20

**49A: 1-(5-bromo-2-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)-3-(p-tolil)urea**

25 A una solución de ciclohexanamina (2,309 ml, 20,17 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió TEA (4,22 ml, 30,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min antes de añadir cloruro de isobutirilo (2,54 ml, 24,20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó y dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. Después de 2 h, LC/MS indicó finalización. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y después se extrajo con diclorometano. La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, salmuera

30 después se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró al vacío para proporcionar 3,5 g de N-ciclohexilisobutiramida en forma de un sólido blanco. Esto se usó sin purificación. A una solución de la N-ciclohexilisobutiramida obtenida anteriormente (2,3 g, 13,59 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente LAH (27,2 ml, 27,2 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo a 70 °C durante 16 h. LC/MS indicó depleción de SM. Después de inactivación de Fieser, el sólido se filtró. Después de separar dos fases, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró para dar 2 g de N-isobutilciclohexanamina. Esto se usó sin purificación. A una solución de la N-isobutilciclohexanamina obtenida

35 anteriormente (1,412 g, 9,09 mmol) en NMP (2 ml) se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1 g, 4,55 mmol) y base de Hunig (2,382 ml, 13,64 mmol). La solución resultante se calentó a 120 °C durante 6 h. LC/MS indicó producto deseado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, se aclaró con EtOAc. Después de la concentración, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina (sólido naranja, 0,85 g, 2,60 mmol, rendimiento 42,8 %). A una solución agitada de la 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina obtenida anteriormente (570 mg, 1,444 mmol) en MeOH (10,00 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se añadió cloruro de amonio (1545 mg, 28,9 mmol) y cinc (944 mg, 14,44 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió agua (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. LC/MS indicó

40 producto deseado. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la suspensión se filtró después a través de una capa de celite. La torta de filtro se aclaró con EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 4-bromo-N1-ciclohexil-N1-isobutilbenceno-1,2-diamina (aceite

amarillo, 400 mg, 1,230 mmol, rendimiento 85 %). A una solución de la 4-bromo-N1-ciclohexil-N1-isobutilbenceno-1,2-diamina obtenida anteriormente (200 mg, 0,615 mmol) en THF (16 ml) se añadió 1-isocianato-4-metilbenceno (123 mg, 0,922 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. LC/MS indicó pico deseado y finalización. La mezcla de reacción se concentró y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio

5 49A (sólido blanco, 130 mg, 0,284 mmol, rendimiento 46,1 %). CLEM Anal. Calc. para $C_{24}H_{32}BrN_3O$ 457,17, encontrado $[M+3H]$ 459,91. $T_r = 4,32$ min (Método A). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,52 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,06 (dd, $J = 8,5; 2,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,61 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 1,63 (s a, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 3H), 1,12 - 0,93 (m, 5H), 0,71 (d, $J=6,6$ Hz, 6H)

10 49B: Ácido 3-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-(3-(p-tolil)ureido)fenil)butanoico

A una solución de 49A (70 mg, 0,153 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadió (E)-but-2-enoato de metilo (0,049 ml, 0,458 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (9,84 mg, 0,031 mmol), trietilamina (0,043 ml, 0,305 mmol) y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)-paladio (II) (6,00 mg, 7,63 μ mol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante

15 5 min. Después, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 6 h. LC/MS indicó producto deseado. Después se enfrió a temperatura ambiente, la purificación del material crudo por cromatografía sobre gel de sílice dio 50 mg de éster insaturado. Esto se disolvió en MeOH (5 ml), después se añadió Pd sobre carbono (32,5 mg, 0,031 mmol). La suspensión se hidrogenó (1 atm, (101 KPa) globo) durante 1 h. LC/MS indicó producto. La suspensión se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (2x20 ml). El filtrado combinado y aclarados se

20 concentraron al vacío. Esto se disolvió después en THF (1,5 ml), después se añadió NaOH (0,458 ml, 0,458 mmol). Se añadió MeOH y se transformó en una solución amarillo/naranja transparente. La reacción se controló por LC/MS. Después de 16 h, la reacción se completó por LC/MS. Después, la mayoría de MeOH y THF se retiró al vacío y el crudo se diluyó con 5 ml de agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 4 usando HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (2x10 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se

25 filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa dio 49B (aceite amarillo, 18,8 mg, 0,038 mmol, 25% rendimiento). CLEM Anal. Calc. para $C_{28}H_{39}N_3O_3$ 465,30, encontrado $[M+H]$ 466,22, $T_r = 3,41$ min (Método A) RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 3H), 6,81 (dd, $J = 8,2; 1,7$ Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,51 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,29 (dt, $J = 13,0, 6,6$ Hz, 1H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 1,14 - 0,94 (m, 3H), 0,81 (d, $J=6,4$ Hz, 6H) (un protón enterrado bajo pico de disolvente DMSO).

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

35 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.

Ensayo de IDO quinurenina con células IDO1/HEK293 humanas

40 Se sembraron células IDO1/HEK293 humanas a 10.000 células por 50 μ l por pocillo con medio libre de RPMI/rojo fenol que contiene FBS al 10 % en una placa de cultivo tisular de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos (Matrix Technologies LLC) y después se añadieron a cada pocillo 125 nL de cierta concentración de compuesto utilizando sistemas de manipulación de líquidos ECHO. Las células se incubaron durante 20 horas en una incubadora a 37°C con CO_2 al 5%.

45 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 μ l) 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

50 Envision.

Los valores de IC_{50} del compuesto se calcularon utilizando los recuentos de 500 nM de un tratamiento patrón de referencia como inhibición al cien por cien, y los recuentos sin compuesto pero tratados con DMSO como inhibición del cero por ciento.

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

Tabla 1. HEK Humano IDO-1

N.º de ejemplo	IC_{50} HEK Humano IDO-1 (nM)
2	205
13	3
30	0,7
37	11
38	29

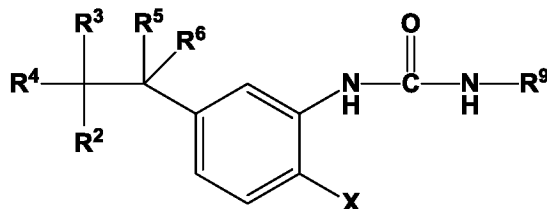
ES 2 733 546 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	CI ₅₀ HEK Humano IDO-1 (nM)
39	169
40	22
43	17
44	87
45	5
46	7
49	1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II



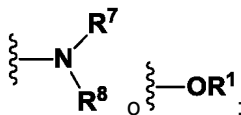
(II)

5

en donde

X es

10



R¹ es aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

15

R² es -CO₂H, heterociclilo opcionalmente sustituido, -CONHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido, -CONHCOR¹³ opcionalmente sustituido, -SO₂NHCOR¹³ opcionalmente sustituido o -NHSO₂R¹⁴ opcionalmente sustituido;

R¹³ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R¹⁴ es CF₃ o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

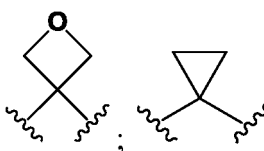
20

R³ es H, halo, CN, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido u OH, o

R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar



25

R⁷ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

30

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alcoxiarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo opcionalmente sustituido, aril-alquilarilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido;

35

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, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en donde los 2 sustituyentes del 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, sulfonamida, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido, alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

40

en donde el término "arilo", solo o como parte de un resto mayor, tal como "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a 15 miembros anulares, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros anulares;

45

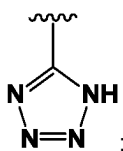
y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es NR^7R^8 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es OR^1 y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde
X es NR^7R^8 ;
R² es CO_2H o

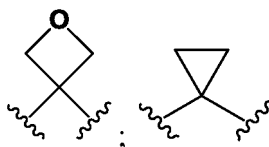
10



R³ es H o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

15 R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, CF_3 u OH,
o R⁵ y R⁶ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar



20 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₆ o aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo, alquilarilo C₁-C₆, alcoxiarilo C₁-C₆ o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3

en donde

X es OR^1 ;

R¹ es aril-alquilo C₁-C₆ o aril(cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₆;

R² es CO_2H ;

30 R³ es H;

R⁴ es H;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₆;

R⁹ es alquilarilo C₁-C₆ o haloarilo;

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

35

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 3-(4-(diisobutilamino)-3-(3-(3-metilisoxazol-5-il)ureido)fenil)butanoico, y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia.

45

9. Un compuesto y/o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en un método para el tratamiento de cáncer, infecciones víricas, depresión o trastornos inflamatorios.

50 10. El compuesto y/o el estereoisómero, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el método de la reivindicación 9, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de colon, cáncer pancreático, 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.

55 11. El compuesto y/o el estereoisómero, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el método de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiviral, un agente quimioterapéutico, un inmunosupresor, una radiación, una

vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, terapia con citoquinas y/o un inhibidor de tirosina quinasa antes, simultáneamente a o después de la administración del compuesto.