

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 110**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 213/58 | (2006.01) | C07D 307/68 | (2006.01) |
| C07D 215/12 | (2006.01) | C07D 307/87 | (2006.01) |
| C07D 217/14 | (2006.01) | C07D 317/60 | (2006.01) |
| C07D 231/12 | (2006.01) | C07D 333/20 | (2006.01) |
| C07D 233/64 | (2006.01) | C07D 409/10 | (2006.01) |
| C07D 235/16 | (2006.01) | C07D 413/10 | (2006.01) |
| C07D 261/08 | (2006.01) | C07D 295/155 | (2006.01) |
| C07D 277/30 | (2006.01) | C07D 207/327 | (2006.01) |
| C07D 277/34 | (2006.01) | A61K 31/155 | (2006.01) |
| C07D 307/54 | (2006.01) | A61K 31/381 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2012 PCT/EP2012/065134**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13017654**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2012 E 12745463 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2739609**

54 Título: **Ligandos novedosos del receptor de estrógenos**

30 Prioridad:

04.08.2011 GB 201113538

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

30.03.2020

73 Titular/es:

**KARO PHARMA AB (100.0%)
Nybrokajen 7, 5tr
111 48 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**CHENG, AIPING;
GARG, NEERAJ;
KRÜGER, LARS;
LÖFSTEDT, JOAKIM;
KOCH, EVA;
KOEHLER, KONRAD;
HAGBERG, LARS y
NÖTEBERG, DANIEL**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 751 110 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

Ligandos novedosos del receptor de estrógenos

5 **Sector técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos y son selectivos preferentemente para la isoforma β del receptor de estrógenos, a procedimientos de preparación de tales compuestos y a procedimientos para utilizar tales compuestos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos tales como trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, osteoporosis, niveles de triglicéridos en sangre elevados, aterosclerosis, endometriosis, incontinencia urinaria, enfermedad autoinmunitaria, y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata.

15 **Estado de la técnica anterior**

El receptor de estrógenos (RE) es un factor de transcripción de mamíferos activado por ligandos implicado en la regulación por incremento y por disminución de la expresión génica. La hormona natural para el receptor de estrógenos es β -17-estradiol (E2) y metabolitos relacionados estrechamente. La unión de estradiol al receptor de estrógenos provoca una dimerización del receptor y el dímero a su vez se une a elementos de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN. El complejo RE/ADN recluta otros factores de la transcripción responsables de la transcripción de ADN cadena abajo del ERE en el ARNm que se traduce finalmente en una proteína. Alternativamente, la interacción de RE con el ADN puede ser indirecta a través de la intermediación de otros factores de la transcripción, más notablemente fos y jun. Dado que la expresión de un gran número de genes está regulada por el receptor de estrógenos y dado que el receptor de estrógenos se expresa en muchos tipos de células, la modulación del receptor de estrógenos a través de la unión de hormonas naturales o ligandos del RE sintéticos puede tener efectos profundos sobre la fisiología y fisiopatología del organismo.

Históricamente, se ha pensado que sólo había un receptor de estrógenos. Sin embargo, se ha descubierto un segundo subtipo (RE- β). Aunque tanto el RE- α "clásico" como el RE- β descubierto más recientemente están distribuidos ampliamente en diferentes tejidos, presentan no obstante distribuciones de tejido y tipos celulares diferentes notablemente. Por tanto, los ligandos sintéticos que son selectivos para RE- α o RE- β pueden conservar los efectos beneficiosos del estrógeno mientras reducen el riesgo de efectos secundarios indeseables.

Los estrógenos son críticos para el desarrollo sexual en las mujeres. Además, los estrógenos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea, la regulación de los niveles de lípidos en sangre, y parecen tener efectos neuroprotectores. Por consiguiente, la producción de estrógenos reducida en mujeres posmenopáusicas está asociada con varias enfermedades tales como osteoporosis, aterosclerosis, depresión y trastornos cognitivos. Por el contrario, determinados tipos de enfermedades proliferativas tales como cáncer de mama y cuello uterino y endometriosis están estimuladas por estrógenos y, por tanto, los antiestrógenos (es decir, antagonistas de estrógenos) tienen utilidad en la prevención y el tratamiento de estos tipos de trastornos.

La eficacia del estrógeno natural, 17β -estradiol, para el tratamiento de diversas formas de enfermedad depresiva ha demostrado también, y se ha sugerido que la actividad antidepresora del estrógeno se puede mediar por medio de la regulación de la actividad de la triptófano hidroxilasa y la posterior síntesis de serotonina (ver, por ejemplo, Lu N Z, Shlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lile R E, Betea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs." *Endocrine* 11:257-267, 1999). La naturaleza pleiotrópica del estrógeno natural impide su utilización amplia, más crónica debido al riesgo aumentado de efectos proliferativos sobre los tejidos mamarios, uterinos y ováricos. La identificación del receptor de estrógenos, RE β , ha proporcionado un medio mediante el cual identificar agentes de estrógenos más selectivos que tienen la actividad antidepresora deseada en ausencia de efectos proliferativos que están mediados por RE α . Por tanto, se ha mostrado que agentes terapéuticos que tienen selectividad para RE β son eficaces potencialmente en el tratamiento de la depresión.

Lo que se necesita en la materia son compuestos que puedan producir las mismas respuestas positivas que la terapia de sustitución de estrógenos sin los efectos secundarios negativos. Se necesitan también compuestos similares a los estrógenos que ejerzan efectos selectivos sobre diferentes tejidos del cuerpo.

La síntesis de una serie de compuestos de bifenilo polisustituidos y su afinidad de unión hacia el receptor de estrógenos alfa recombinante humano se da a conocer en D. Lesuisse *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1709-1712. Se da a conocer una serie de derivados 4-hidroxi-bifenil-carbaldehído oxima y su afinidad de unión hacia los subtipos RE α y RE β del receptor de estrógenos (RE) en C. Yang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 12, 2553-2570 y también en la patente WO 2004/099122. Además, se describen derivados de aril-carbaldehído oxima y su utilización como agentes estrogénicos en la patente WO 2004/103941. Otros determinados compuestos de bifenilo y su utilización en el tratamiento de esclerosis múltiple se dan a conocer en la patente WO 2006/105442.

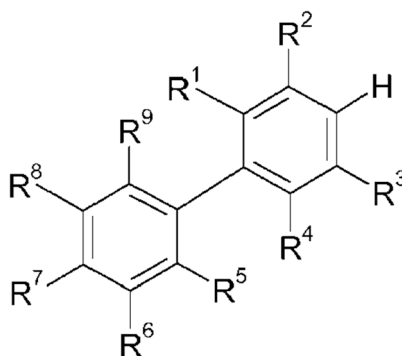
65

Los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores de estrógenos y, como tales pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una variedad de estados relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

- 5 F. Minutolo *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2003, 11, 1247-1257 presentan un estudio de las propiedades de unión del RE y las actividades transcripcionales de 3,4-difenilsalicilaldoxima y dan a conocer que la introducción de grupos *p*-OH y *p*-OMe en los sustituyentes fenilo de 3,4-difenilsalicilaldoxima, como en los compuestos 1b-g de ese documento, da como resultado perfiles de estructura-actividad únicos.

10 Características de la invención

La presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I) o un éster, una amida, un carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye una sal de tal éster, amida o carbamato



(I)

- 15 en la que R¹
- se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido
 20 opcionalmente, naftilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido opcionalmente, cicloalqueno C₅₋₆
 sustituido opcionalmente, fenilalqueno C₂₋₄ sustituido opcionalmente, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈,
 dihaloalqueno C₂₋₈, trihaloalqueno C₂₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alqueno C₂₋₄, en el que cuando dicho grupo heterociclilo,
 fenilo o naftilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada
 25 sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄,
 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆, y cuando dicho grupo
 cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₆ se sustituye, se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo
 C₁₋₈, alqueno C₁₋₅, alquino C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido con hasta 3 átomos de halógeno, -CO-alquilo C₁₋₅ y
 halógeno;
- 30 R² se selecciona del grupo que consiste en -C(NH₂)=N-OH, -C(O)N(R^C)₂,
 ciano, -CHO, -CH=N-OH, -C(O)NH-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(O)-alquil C₁₋₄=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -C(O)-C(O)-NH₂,
 -C(O)CO₂H, -CO₂H, -CH₂-CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -CH₂NH-CONH₂, -alqui C₁₋₆-NH₂, -CH₂SO₃H, -NH-C(NH₂)=NH,
 -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NHCH₂CH₂-NH-), NHSO₂R^D, -S-CN, -S-C(NH₂)=NH, -S-C(NH₂)=N-OH, SO₂N(R^E)₂, SO₃H,
 35 cianoalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta tres
 átomos de nitrógeno, en el que cuando dicho grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3
 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂,
 halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆
 y trihaloalquilo C₁₋₆;
- 40 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilo sustituido
 opcionalmente, fenilalquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente, heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, y
 heterocicilalquilo C₁₋₄ de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o
 heterociclilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada
 45 sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno
 C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y
 haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- 50 cada uno de R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, N(R^B)₂,
 halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆

y trihaloalquilo C₁₋₆;

R⁷ es OR^A;

5 o R⁶ y R⁷ pueden, junto con los átomos a los que se unen, formar un grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando dicho grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OR^A, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆; y

10 cada R^A, cada R^B, cada R^C, cada R^D y cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆; cada uno sustituido opcionalmente por desde 1 hasta 3 átomos de halógeno.

15 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos, por consiguiente, tienen utilización en el tratamiento o la profilaxis de estados asociados con la actividad del receptor de estrógenos.

Descripción detallada de la invención

20 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales (asimétricos) o la molécula como un todo puede ser quiral. Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diaestereoisómeros) y mezclas de éstos están dentro del alcance de la presente invención.

25 Determinados compuestos de la presente invención contienen un grupo oxima que puede estar presente como el isómero de oxima (E) o (Z). Los isómeros de oxima (E) y (Z) individuales y mezclas de éstos están dentro del alcance de la presente invención. En toda la memoria descriptiva, cuando se muestra la estructura de oxima con un enlace de líneas onduladas, esto indica que está presente un único isómero pero se desconoce la estereoquímica, o que está presente una mezcla de ambos isómeros.

30 La presente invención da a conocer compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos. La expresión "ligando del receptor de estrógenos" tal como se utiliza en el presente documento pretende cubrir cualquier resto que se une a un receptor de estrógenos. El ligando puede actuar como un agonista, un agonista parcial, un antagonista o un antagonista parcial. El ligando puede ser selectivo para REβ o presentar actividad de REα y REβ mixta. Por ejemplo, el ligando puede actuar tanto como un agonista o un agonista parcial de REβ como un antagonista o un antagonista
35 parcial de REα. Los compuestos de la presente invención son, preferentemente, ligandos del receptor de estrógenos que presentan agonismo selectivo por REβ.

40 En una realización, a continuación en el presente documento denominada realización R¹(A), R¹ representa un heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

45 En otra realización, a continuación en el presente documento denominada realización R¹(B), R¹ representa un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o naftilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₃₋₆. Dentro de la realización R¹(B), R¹ representa, preferentemente, un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

50 En otra realización, a continuación en el presente documento denominada realización R¹(C), R¹ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido opcionalmente o cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₆ se sustituye, se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₅, alquenilo C₁₋₅, alquinilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅ sustituido con hasta 3 átomos de halógeno, -CO-alquilo C₁₋₅ y halógeno.

55 En otra realización, a continuación en el presente documento denominada realización R¹(D), R¹ representa un fenilalquenilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente, alquenilo C₂₋₈, haloalquenilo C₂₋₈, dihaloalquenilo C₂₋₈, trihaloalquenilo C₂₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₂₋₄, en el que cuando dicha parte fenilo del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

65 Cuando R¹ representa un grupo alquenilo C₂₋₈, haloalquenilo C₂₋₈, dihaloalquenilo C₂₋₈ o trihaloalquenilo C₂₋₈, éste puede ser, por ejemplo, un grupo alquenilo C₂₋₆, haloalquenilo C₂₋₆, dihaloalquenilo C₂₋₆ o trihaloalquenilo C₂₋₆. Cuando R¹ representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈, éste puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Cuando R¹

representa un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₁₋₄, éste puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquenilo C₁₋₄. Cuando R¹ representa un grupo cicloalquenilo C₅₋₆, éste puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopentenilo.

5 Cuando R¹ representa un grupo heterociclilo, el grupo heterociclilo puede ser saturado o insaturado y puede
 10 contener uno o varios átomos de O, N y/o S. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo,
 pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidina, pirazolilo,
 pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, morfolinilo, benzofurilo, morfolinilo, quinolinilo, dioxazolilo, bencimidazolilo y piperidilo. En una
 15 realización preferente, el grupo heterociclilo es de 6 miembros o, especialmente, de 5 miembros; puede ser
 insaturado, aromático especialmente, o saturado. Furilo, pirrolilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y piridilo
 son grupos heterociclilo preferentes, siendo isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo y pirrolidinilo grupos preferentes
 particularmente. En otra realización, el grupo heterociclilo puede ser de 9 o 10 miembros, por ejemplo puede ser un
 grupo benzofurilo, dioxazolilo o bencimidazolilo. Un grupo heterociclilo R¹ puede incluir de 1 a 5, por ejemplo de 1 a
 3, 1 o 2 particularmente, sustituyentes. Los sustituyentes preferentes se seleccionan de OR^A, N(R^B)₂, halógeno,
 20 ciano, nitro, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y
 trihaloalquilo C₁₋₆. Los sustituyentes más preferentes se seleccionan de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ (metilo o etilo
 especialmente), trihaloalquilo C₁₋₄ (trifluorometilo especialmente), -C(O)-alquilo C₁₋₄, y OR^A en el que R^A representa
 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ preferentemente. Los sustituyentes todavía más preferentes se
 25 seleccionan de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ (metilo o etilo especialmente) y trihaloalquilo C₁₋₄ (trifluorometilo
 especialmente). Los sustituyentes preferentes especialmente se seleccionan de halógeno, ciano y alquilo C₁₋₄ (metilo
 o etilo especialmente), halógeno y alquilo C₁₋₄ especialmente (metilo o etilo especialmente). En una realización
 preferente, R¹ es isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo o pirrolidinilo sustituido opcionalmente por hasta 3, por ejemplo 1 o
 2, sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno y grupos metilo y etilo. En otra
 30 realización, R¹ es un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros sustituido por dos grupos metilo. Cuando dicho
 grupo contiene sólo un heteroátomo de anillo, puede estar presente también un sustituyente adicional, por ejemplo
 un átomo de halógeno.

Un grupo fenilo, naftilo o fenilalquenilo C₂₋₄ R¹ puede incluir de 1 a 5, por ejemplo de 1 a 3, 1 o 2 particularmente,
 sustituyentes. Los sustituyentes preferentes para un grupo fenilo, naftilo o fenilalquenilo C₂₋₄ R¹ incluyen aquellos
 35 mencionados anteriormente para un grupo heterociclilo R¹.

Los sustituyentes preferentes adicionales para un grupo fenilo, naftilo o fenilalquenilo C₂₋₄ R¹ se seleccionan de OR^A,
 halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆. Los
 sustituyentes más preferentes se seleccionan de halógeno (flúor o cloro especialmente), alquilo C₁₋₄ (metilo o etilo
 especialmente), alquenilo C₂₋₄ (etenilo especialmente), alquinilo C₂₋₄ (etinilo especialmente), trihaloalquilo C₁₋₄
 40 (trifluorometilo especialmente) y OR^A en el que R^A representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo
 alquilo C₁₋₄ o un grupo trihaloalquilo C₁₋₄. Los sustituyentes todavía más preferentes se seleccionan de halógeno
 (flúor o cloro especialmente), alquilo C₁₋₄ (metilo o etilo especialmente), alquenilo C₂₋₄ (etenilo especialmente),
 alquinilo C₂₋₄ (etinilo especialmente), trifluorometilo y OR^A en el que R^A representa hidrógeno, metilo, etilo o
 trifluorometilo. Los sustituyentes preferentes especialmente se seleccionan de halógeno (flúor o cloro
 especialmente), metilo, metoxilo y trifluorometilo.

Preferentemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros sustituido
 opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, naftilo sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido
 45 opcionalmente, fenilalquenilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente, alquenilo C₂₋₈, haloalquenilo C₂₋₈, dihaloalquenilo C₂₋₈,
 trihaloalquenilo C₂₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₂₋₄, en el que cuando dicho grupo heterociclilo o fenilo o naftilo o
 parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente
 independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆, y en el que cuando dicho grupo cicloalquenilo C₅₋₆ se sustituye, se sustituye
 50 con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos metilo (a continuación en el presente
 documento denominada realización R¹(E)). Más preferentemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en
 heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, fenilalquenilo C₂₋₄
 sustituido opcionalmente, ciclopentenilo, alquenilo C₂₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₂₋₄, en el que cuando dicho grupo
 heterociclilo o fenilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose
 55 cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆. Más preferentemente todavía, R¹ se selecciona del grupo que consiste en
 heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, fenilalquenilo C₂₋₄
 sustituido opcionalmente, ciclopentenilo y alquenilo C₂₋₆, en el que cuando dicho grupo heterociclilo o fenilo o parte
 del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente
 60 independientemente del grupo que consiste en OR^A, halógeno, alquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄ (a continuación en el
 presente documento denominada realización R¹(F)).

En una realización preferente, a continuación en el presente documento denominada realización R¹(G), R¹
 representa un heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente (por ejemplo, un heterociclilo de 5 o 6
 65 miembros sustituido opcionalmente, por ejemplo un grupo piridilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tienilo
 o furilo, especialmente un grupo isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo o pirrolidinilo, o un heterociclilo de 9 o 10 miembros
 sustituido opcionalmente tal como un grupo benzofurilo, dioxazolilo o bencimidazolilo), y en el que cuando dicho

grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , halógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} y trihaloalquilo C_{1-4} , y cada R^A representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En esta realización, R^1 puede representar, por ejemplo, un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros (por ejemplo, un grupo isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tienilo o furilo) que se sustituye por dos grupos metilo. En una realización preferente particularmente, R^1 representa isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo o pirrolidinilo sustituido opcionalmente por hasta 3, por ejemplo 1 o 2, sustituyentes seleccionados independientemente de átomos de halógeno y etilo (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(H)$). En una realización alternativa, R^1 puede incluir 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo, 2-fluoro-3,5-dimetil-fur-4-ilo, 3,5-dimetil-fur-4-ilo o 3,5-dimetil-tiofen-4-ilo.

En una realización preferente alternativa, R^1 representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, más preferentemente desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} . En esta realización, R^1 representa más preferentemente un fenilo sustituido opcionalmente, grupo en el que cuando dicho grupo fenilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, más preferentemente desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halógeno (flúor o cloro especialmente), alquilo C_{1-4} (metilo o etilo especialmente), alqueno C_{2-4} (etenilo especialmente), alquino C_{2-4} (etinilo especialmente), trihaloalquilo C_{1-4} (trifluorometilo especialmente) y OR^A en el que R^A representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo trihaloalquilo C_{1-4} . De la manera más preferente, R^1 representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halógeno (flúor o cloro especialmente), alquilo C_{1-4} (metilo o etilo especialmente), alqueno C_{2-4} (etenilo especialmente), alquino C_{2-4} (etinilo especialmente), trihaloalquilo C_{1-4} (trifluorometilo especialmente) y OR^A en el que R^A representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo trihaloalquilo C_{1-4} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(I)$).

En una realización preferente particularmente, a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(J)$, R^1 representa un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halógeno (flúor o cloro especialmente), alquilo C_{1-4} (metilo o etilo especialmente), alqueno C_{2-4} (etenilo especialmente), alquino C_{2-4} (etinilo especialmente), trifluorometilo y OR^A en el que R^A representa hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo.

En una realización, R^1 representa un grupo naftilo sustituido opcionalmente, en el que los sustituyentes opcionales y sustituyentes preferentes son tal como se dan anteriormente para un grupo fenilo sustituido opcionalmente (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(K)$).

En una realización, R^1 representa un grupo fenilalqueno C_{2-4} sustituido opcionalmente, en el que los sustituyentes opcionales y sustituyentes preferentes en la porción fenilo son tal como se dan anteriormente para un grupo fenilo sustituido opcionalmente (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(L)$).

En una realización, R^1 representa un grupo alqueno C_{2-8} , haloalqueno C_{2-8} , dihaloalqueno C_{2-8} , trihaloalqueno C_{2-8} o cicloalquil C_{3-8} -alqueno C_{2-4} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(M)$).

En una realización, R^1 representa un grupo ciclopentenilo (a continuación en el presente documento denominada realización $R^1(N)$).

En una realización, a continuación en el presente documento denominada realización $R^2(A)$, R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)N(R^C)_2$, ciano, $-CHO$, $-CH=N-OH$, $-C(O)NH-OH$, $-C(CO_2H)=N-OH$, $-C(O)$ -alquil C_{1-4} =NH, $-C(NH_2)=N-NH_2$, $-C(O)-C(O)-NH_2$, $-CH_2NH-CONH_2$, -alquil C_{1-6} -NH₂, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, $-N=C(-NHCH_2CH_2-NH-)$, $-S-CN$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-S-C(NH_2)=N-OH$, cianoalquilo C_{1-6} , y un heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta tres átomos de nitrógeno; en el que cuando dicho grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , dihaloalquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} . Preferentemente, R^2 representa $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)NH_2$, ciano, $-CHO$, $-CH=N-OH$, -alquil C_{1-6} -NH₂, o un heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta tres átomos de nitrógeno (a continuación en el presente documento denominada realización $R^2(B)$). Más preferentemente, R^2 representa $C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)NH_2$, ciano, $-CH=N-OH$, o un heterociclilo de 5 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta dos átomos de nitrógeno, tal como un grupo pirrolilo o pirazolilo sustituido opcionalmente, pirazolilo no sustituido especialmente (a continuación en el presente documento denominada realización $R^2(C)$). De la manera más preferente, R^2 representa $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)NH_2$, $-CH=N-OH$, o ciano (a continuación en el presente documento denominada realización $R^2(D)$).

Las realizaciones preferentes anteriores para R^2 , las realizaciones R^2A , R^2B , R^2C y R^2D particularmente, pueden

estar presentes junto con cualquiera de las realizaciones específicas, por ejemplo una cualquiera de las realizaciones R^1A a R^1N , y una cualquiera de las realizaciones R^1A , R^1b , R^1C y R^1D especialmente, mencionadas para R^1 anteriormente.

5 En una realización, a continuación en el presente documento denominada realización $R^3(A)$, R^3 se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo sustituido opcionalmente y fenilalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , y trihaloalquilo C_{1-4} . En esta realización, más preferentemente, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^3(B)$). En esta realización, de la manera más preferente, R^3 representa hidrógeno, halógeno (cloro o bromo especialmente), alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , trihaloalquilo C_{1-4} (trifluorometilo especialmente), fenilo o fenilalquilo C_{1-2} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^3(C)$). Por ejemplo, R^3 puede representar hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , trifluorometilo, fenilo o fenilalquilo C_{1-2} ; hidrógeno, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o trifluorometilo especialmente (a continuación en el presente documento denominada realización $R^3(D)$).

20 En una realización alternativa, R^3 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo sustituido opcionalmente, fenilalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente y heterocicliclilalquilo C_{1-4} de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o heterociclilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} . En esta realización, R^3 se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo sustituido opcionalmente, y fenilalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno ciano, nitro, alquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} . En esta realización, R^3 se selecciona más preferentemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} . De la manera más preferente, R^3 representa halógeno (cloro o bromo especialmente), ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , trihaloalquilo C_{1-4} (trifluorometilo especialmente), fenilo o fenilalquilo C_{1-2} . Por ejemplo, R^3 puede representar cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , trifluorometilo, fenilo o fenilalquilo C_{1-2} ; cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o trifluorometilo especialmente.

40 Las realizaciones preferentes anteriores para R^3 , las realizaciones R^3A , R^3B , R^3C y R^3D particularmente, pueden estar presentes junto con cualquiera de las realizaciones específicas mencionadas para R^1 y/o R^2 anteriormente.

45 Preferentemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^4(A)$). Más preferentemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} y trihaloalquilo C_{1-4} (trifluorometilo especialmente) (a continuación en el presente documento denominada realización $R^4(B)$). De la manera más preferente, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} (a continuación en el presente documento denominada realización $R^4(C)$).

50 Las realizaciones preferentes anteriores para R^4 , las realizaciones R^4A , R^4B y R^4C particularmente, pueden estar presentes junto con cualquiera de las realizaciones específicas mencionadas para R^1 y/o R^2 y/o R^3 anteriormente.

En una realización, cuando R^3 representa hidrógeno, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} .

55 Preferentemente, R^7 representa OR^A en el que R^A representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} , por ejemplo etilo o metilo (a continuación en el presente documento denominada realización $R^7(A)$). Más preferentemente, R^7 representa OH (a continuación en el presente documento denominada realización $R^7(B)$). En las realizaciones $R^7(A)$ y $R^7(B)$, cada uno de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} . Más preferentemente, cada uno de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} . Más preferentemente todavía, cada uno de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH , NH_2 , halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo cloro- o fluoro-metilo, dihaloalquilo C_{1-4} , por ejemplo dicloro- o difluorometilo, y trihaloalquilo C_{1-4} , por ejemplo tricloro- o trifluorometilo. Más preferentemente aún, cada uno de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, y

trihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo tricloro- o trifluorometilo. En una realización, cada uno de R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ representa independientemente metilo, trifluorometilo o, especialmente, hidrógeno o halógeno, flúor especialmente. Más preferentemente aún, cada uno de R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno. En una realización preferente, cada uno de R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ representa hidrógeno. En una realización preferente alternativa, uno de R⁵ y R⁶ representa flúor y el resto de R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ representa hidrógeno. Las realizaciones preferentes anteriores para R⁶ y R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ pueden estar presentes junto con cualquiera de las realizaciones específicas mencionadas para R¹ y/o R² R³ y/o R⁴ anteriormente.

En otro aspecto de la presente invención, (a continuación en el presente documento denominada realización R^{6/7}(A)), R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que se unen, forman preferentemente un grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando dicho grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OR^A, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆. Más preferentemente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros, un grupo cíclico de 5 o 6 miembros especialmente, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O y N, estando dicho grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OH, ciano, nitro, C₁₋₄ alquilo, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄ (a continuación en el presente documento denominada realización R^{6/7}(B)). De la manera más preferente, R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo cíclico de 5 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N, estando dicho grupo cíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OH, ciano, metilo y trifluorometilo (a continuación en el presente documento denominada realización R^{6/7}(C)). En este aspecto, preferentemente, cada uno de R⁵, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆. Más preferentemente, cada uno de R⁵, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo cloro- o fluoro-metilo, dihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo dicloro- o difluorometilo y trihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo tricloro- o trifluorometilo. De la manera más preferente, cada uno de R⁵, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, y trifluorometilo, especialmente hidrógeno y halógeno (a continuación en el presente documento denominada realización R^{6/7}(D)).

Las realizaciones preferentes anteriores para R^{6/7} y R⁵, R⁸ y R⁹ pueden estar presentes junto con cualquiera de las realizaciones específicas mencionadas para R¹ y/o R² R³ y/o R⁴ anteriormente.

Cada R^A se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆. Más preferentemente, cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆. De la manera más preferente, cada R^A representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, más preferentemente todavía hidrógeno, metilo o etilo, hidrógeno o metilo especialmente.

Cada R^B se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En una realización preferente, cada R^B es alquilo C₁₋₄. En otra realización, cada R^B se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C₁₋₄, más preferentemente hidrógeno y alquilo C₁₋₃, metilo o etilo especialmente. En una realización preferente, cada R^B es hidrógeno.

Cada R^C se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, metilo especialmente.

Cada R^D se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, metilo especialmente.

Cada R^E se selecciona de manera independiente, preferentemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, metilo especialmente.

Los subgrupos de compuestos preferentes especialmente son aquellos en los que R¹ es uno de R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} y R^{1D}, junto con uno de R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} y R^{2D}, R^{2D} especialmente, y uno de R^{6A} y R^{7B}, R^{7B} especialmente. Por tanto, los subgrupos de compuestos preferentes especialmente son aquellos en los que R¹ es uno de R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} y R^{1D}, junto con R^{2D} y R^{7B}.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos mencionados específicamente en los ejemplos en el presente documento, incluyendo ésteres, amidas, carbamatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sales de tales ésteres, amidas o carbamatos.

En los compuestos en los ejemplos, los nombres de compuesto se generaron según la IUPAC mediante el programa ACD Labs 8.0, versión 8.05 y/o con ISIS DRAW Autonom 2000 y/o ChemBioDraw Ultra versión 12.02.

Según los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar ésteres,

5 amidas, carbamatos y/o sales. Las sales de compuestos de fórmula (I) que son adecuadas para su utilización en medicina son aquellas en las que un contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su utilización como productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados funcionales fisiológicamente. Mediante el término “derivado funcional fisiológicamente” se quiere decir un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto libre de fórmula (I), por ejemplo, siendo convertible en el cuerpo del mismo. Ésteres, amidas y carbamatos son ejemplos de derivados funcionales fisiológicamente.

10 Las sales adecuadas, según la presente invención, incluyen aquellas formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos, según la presente invención, incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo por halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C₁-C₄)- o arilsulfónicos que están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo por halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, nítricos, cítricos, tartáricos, acéticos, fosfóricos, lácticos, pirúvicos, acéticos, trifluoroacéticos, succínicos, perclóricos, fumáricos, maleicos, glicólicos, lácticos, salicílicos oxaloacéticos, metanosulfónicos, etanosulfónicos, p-toluenosulfónicos, fórmicos, benzoicos, malónicos, naftaleno-2-sulfónicos, bencenosulfónicos, isetiónicos, ascórbicos, málicos, ftálicos, aspárticos y glutámicos, lisina y arginina. Otros ácidos tales como el ácido oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo aquellas de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo aquellas de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo dicitclohexilamina, N-metil-D-glucomina, morfolino, tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialkilamina inferior, por ejemplo etil, *tert*-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además, se pueden formar sales internas correspondientes.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo apropiado convertido en un éster, una amida o un carbamato. Por tanto, los grupos éster y amida típicos formados a partir de un grupo ácido en el compuesto de la fórmula I incluyen -COOR^G, -CONR^G₂, -SO₂OR^G, o -SO₂N(R^G)₂, mientras que los grupos éster y amida y carbamato típicos formados a partir de un grupo -OH o -NHR^G en el compuesto de fórmula (I) incluyen -OC(O)R^G, -NR^GC(O)R^G, -NR^GCO₂R^G, -OSO₂R^G, y -NR^GSO₂R^G, donde R^G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, dihaloalquilo C₁₋₈, trihaloalquilo C₁₋₈, fenilo y fenilalquilo C₁₋₄; más preferentemente, R^G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆.

40 Los expertos en la materia de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un “hidrato”. Los solvatos, tales como hidratos, existen cuando la sustancia farmacéutica incorpora disolvente, tal como agua, en la red cristalina en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Las sustancias farmacéuticas se examinan rutinariamente para determinar la existencia de hidratos puesto que éstos se pueden encontrar en cualquier fase del proceso de fabricación del fármaco o tras el almacenamiento de la sustancia farmacéutica o forma de dosificación. Se describen solvatos en S. Byrn *et al.*, *Pharmaceutical Research* 12(7), 1995, 954-954, y *Water-Insoluble Drug Formulation*, 2^a ed. R. Liu, CRC Press, página 553. Por consiguiente, el experto entenderá que los compuestos de fórmula (I), así como ésteres, amidas, carbamatos y/o sales de los mismos, pueden estar presentes, por tanto, en forma de solvatos. Los solvatos de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su utilización en medicina son aquellos en los que el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un hidrato es un ejemplo de un solvato farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los solvatos que tienen disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus ésteres, amidas, carbamatos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Un compuesto que, tras la administración al receptor, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) tal como se describió anteriormente, o un metabolito activo o residuo del mismo, se conoce como un “profármaco”. Un profármaco puede, por ejemplo, convertirse dentro del cuerpo, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Se describen profármacos farmacéuticos aceptables en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la serie de simposios de la A. C. S. (1976); “Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

65 Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda esta memoria descriptiva, a menos que se limite lo contrario en casos específicos.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo” significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, son preferentes los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, se pueden mencionar los grupos t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo y 1-etilbutilo.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alcoxilo” significa el grupo O-alquilo, en el que “alquilo” se utiliza tal como se describió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen grupos metoxilo y etoxilo. Otros ejemplos incluyen propoxilo y butoxilo.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquenilo” significa grupos hidrocarbonados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alquenilo preferentes incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y but-2-enilo.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquinilo” significa grupos hidrocarbonados de cadena tanto lineal como ramificada insaturados con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquinilo preferentes incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “cicloalquilo” significa un grupo saturado en un sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico puede, por ejemplo, estar condensado o en puente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es monocíclico.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Flúor, cloro y bromo son preferentes particularmente.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno, entendiéndose que los términos “alquilo” y “halógeno” tienen los significados perfilados anteriormente. De manera similar, el término “dihaloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene dos sustituyentes halógeno y el término “trihaloalquilo” significa un grupo alquilo que tiene tres sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, fluoropropilo y fluorobutilo; los ejemplos de grupos dihaloalquilo incluyen grupos difluorometilo y difluoroetilo; los ejemplos de grupos trihaloalquilo incluyen grupos trifluorometilo y trifluoroetilo.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término “heterociclilo” significa un grupo de átomos de carbono cíclico aromático o no aromático en el que desde uno hasta tres de los átomos de carbono se reemplaza(n) por uno o varios heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede, por ejemplo, ser monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o varios heteroátomos en cada anillo, o sólo en uno de los anillos. Un heteroátomo puede ser S, O o N y es O o N preferentemente. Los grupos heterociclilo que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los correspondientes N-óxidos.

50 Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos monocíclicos (también denominados anillos de heterocicloalquilo monocíclicos) incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepano.

Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos en los que uno de los anillos no es aromático incluyen dihidrobenzofurano, indano, indolino, isoindolino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino y benzoazepano.

55 Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos monocíclicos (también denominados grupos heteroarilo monocíclicos) incluyen furano, tienilo, pirrolo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo, siendo los grupos heterociclilo aromáticos monocíclicos preferentes furano, tienilo, pirrolo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

60 Los ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos bicíclicos (también denominados grupos heteroarilo bicíclicos) incluyen quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofurano, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridilo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzodioxazolilo.

65 Los ejemplos de grupos heterociclilo preferentes incluyen piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piridilo,

pirimidinilo e indolilo. Los grupos heterociclilo preferentes incluyen también tienilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo e imidazolilo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento el término “cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquilalquilo unido a través del grupo alquilo, entendiéndose “cicloalquilo” y “alquilo” como que tienen los significados perfilados anteriormente.

10 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen actividad como ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores del receptor de estrógenos, y pueden ser agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Los compuestos de la presente invención preferentes particularmente tienen actividad como un agonista o un agonista parcial de RE β . Los compuestos preferentes de este tipo son agonistas selectivos del receptor de estrógenos-beta (RE β).

15 La presente invención da a conocer también un compuesto según la presente invención, o una composición que comprende un compuesto, según la presente invención, junto con un portador farmacéuticamente aceptable, para su utilización como un medicamento.

20 Por tanto, un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor de estrógenos. En particular, los compuestos de la presente invención que son agonistas o agonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que se indican agonistas selectivos o agonistas parciales del receptor de estrógenos. Los compuestos de la presente invención que son antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que se indican antagonistas selectivos o antagonistas parciales del receptor de estrógenos.

30 Los estados clínicos para los que se indica un agonista o agonista parcial incluyen, pero no se limitan a, pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, deterioro de las funciones cognitivas, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración de la retina, y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata, linfoma, y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

35 Los compuestos de la presente invención encuentran aplicación particular en el tratamiento o la profilaxis de lo siguiente: pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, deterioro de las funciones cognitivas, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión posparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, comportamiento obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, manejo de la ira, trastornos auditivos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral

40

45

50

amiotrófica, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración de la retina, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, y la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma. Los compuestos de la presente invención encuentran también aplicación en el tratamiento o la profilaxis de lo siguiente: hiperplasia prostática benigna, síntomas de las vías urinarias inferiores, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, sepsis, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, linfoma (linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T), aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, mesotelioma, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático.

55 Preferentemente, los compuestos de la presente invención encuentran aplicación en el tratamiento o la profilaxis de lo siguiente: pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, niveles aumentados de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión posparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, comportamiento obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, manejo de la ira, trastornos auditivos, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración de la retina, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática

60

65

benigna, síntomas de las vías urinarias inferiores, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, sepsis, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario,

melanoma, linfoma, aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, mesotelioma, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático.

5 En combinación con fármacos que se sabe que inducen síntomas vasomotores, los compuestos de la presente invención encuentran utilidad tal como sigue: en combinación con MSRE tales como tamoxifeno, en su utilización para el tratamiento de cáncer de mama, y raloxifeno, utilizado para el tratamiento y/o la prevención de osteoporosis, para aliviar síntomas vasomotores inducidos por MSRE; en combinación con un inhibidor de aromatasas, utilizado para el tratamiento de cáncer de mama o endometriosis, para aliviar síntomas vasomotores inducidos por el inhibidor de aromatasas; y en pacientes hombres con cáncer de próstata que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.

10 En una realización de la presente invención, los presentes compuestos encuentran aplicación particular en el tratamiento o la profilaxis de depresión, depresión perimenopáusica, depresión posparto, síndrome premenstrual y depresión maníaca.

15 El tratamiento o la profilaxis de sofocos en hombres, es preferente para pacientes que han tenido una ablación de andrógenos para el tratamiento de cáncer de próstata.

20 La expresión "depresión" incluye, pero no se limita a, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno del humor debido a un estado médico general, trastornos del humor inducidos por sustancias, trastorno afectivo estacional (TAE), depresión posparto y trastorno disfórico premenstrual.

25 Se da a conocer también en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de un estado asociado con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor de estrógenos en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención, o una composición que comprende un compuesto, según la presente invención, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Los estados clínicos mediados por un receptor de estrógenos que se pueden tratar mediante el procedimiento son, preferentemente, los descritos anteriormente.

30 Se da a conocer también en el presente documento la utilización de un compuesto, según la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado asociado con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor de estrógenos. Los estados clínicos mediados por un receptor de estrógenos que se pueden tratar mediante el procedimiento de la presente invención son, preferentemente, los descritos anteriormente.

35 La cantidad de principio activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o la enfermedad particular que se está tratando, así como su gravedad. Un médico, veterinario o facultativo experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado.

40 Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y de la manera más preferente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para adultos humanos. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene normalmente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferentes oscilarán entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, se pueden administrar compuestos preferentes para la presente invención en forma intranasal mediante utilización tópica de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, utilizando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente en toda la pauta posológica.

60 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferente que esté presente en una composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención da a conocer una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto, según la presente invención, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable (en conjunto denominados en el presente documento materiales "portadores"). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica tal como se describe a continuación.

65

Las formulaciones farmacéuticas, según la presente invención, incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa [bolo o infusión] e intraarticular), inhalación (incluyendo polvos o nieblas de partículas finas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados dosificadores), nebulizadores o insufladores, administración rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y trastorno del receptor.

Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la materia de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o varios principios secundarios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos divididos finamente o ambos y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, obleas, píldoras o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo se puede presentar también como un bolo, un electuario o una pasta.

Se puede elaborar un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o varios principios secundarios. Se pueden preparar comprimidos comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación, tensioactivo o de dispersión. Se pueden elaborar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo hidratado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. Se puede lograr la liberación inmediata o liberación prolongada mediante la utilización de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, en el caso de liberación prolongada particularmente, mediante la utilización de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos se pueden administrar también como liposomas.

Las composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la materia; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la materia. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también a través de la cavidad bucal mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos o comprimidos liofilizados son formas a modo de ejemplo que se pueden utilizar. Las composiciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en que se formulan el/los presente(s) compuestos con diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. Se pueden incluir también en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Se pueden añadir también lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para la facilidad de fabricación y utilización. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco orales se pueden combinar con cualquier portador inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina (cefalina) o fosfatidilcolina (lecitina).

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases unitarios o de múltiples

- dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su utilización. Se pueden preparar suspensiones y soluciones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes aceptables parentalmente no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una disolución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes de dispersión o humectantes o de suspensión adecuados, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico o Cremaphor.
- Las composiciones a modo de ejemplo para administración nasal, mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la materia.
- Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los portadores habituales tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicol. Tales portadores son normalmente sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo sobre la base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo sobre la base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga. Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se recita anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.
- Se debe entender que además de los componentes mencionados particularmente antes, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.
- Mientras que un compuesto de la presente invención se puede utilizar como el único principio activo en un medicamento, es posible también que el compuesto se utilice en combinación con uno o varios agentes terapéuticos adicionales. Por tanto, la presente invención da a conocer también un compuesto, según la presente invención, junto con un agente terapéutico adicional, para administración simultánea, secuencial o separada. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser compuestos adicionales según la presente invención, o pueden ser diferentes agentes terapéuticos, por ejemplo un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un agente útil en la prevención o el tratamiento de osteoporosis, un agente útil en la prevención o el tratamiento de cáncer u otro material farmacéuticamente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera eficaz en combinación con cantidades eficaces de otros agentes tales como un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K. En una realización preferente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera eficaz en combinación con una cantidad eficaz de un antidepresivo. Los ejemplos no limitativos de antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos, inhibidores de monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de dopamina (DRI), opioides, potenciadores serotoninérgicos de la recaptación selectivos, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores de monoamina oxidasa reversibles, agonistas de melatonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina, antagonistas del adrenoceptor α , agonistas y antagonistas del receptor 5HT 1α , litio y antipsicóticos atípicos. Los ejemplos de antidepresivos de la clase SSRI incluyen fluoxetina y sertralina; los ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI venlafaxina, citalopram, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina; ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI incluyen duloxetina; los ejemplos de antidepresivos de las clases DRI y NRI incluyen bupropión; los ejemplos de antidepresivos de la clase TCA incluyen amitriptilina y dosulepina. Los ejemplos de antipsicóticos atípicos incluyen: los agonistas parciales de clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y dopamina. Los ejemplos no limitativos de ansiolíticos incluyen benzodiazepinas y no benzodiazepinas. Los ejemplos de benzodiazepinas incluyen lorazepam, alprazolam y diazepam. Los ejemplos de no benzodiazepinas incluyen buspirona (Buspar®), barbituratos y meprobamato. Se puede utilizar uno o varios de los antidepresivos adicionales en combinación.
- Los ejemplos de antineoplásicos incluyen tamoxifeno o un inhibidor de aromataasa, utilizados en el tratamiento de cáncer de mama.
- En el caso de que un tratamiento particular induzca sofocos, se puede utilizar un compuesto de la presente invención en terapia de combinación con el agente de tal tratamiento. Los ejemplos no limitativos de tales terapias de tratamiento de combinación incluyen: un compuesto de la presente invención en combinación con tratamiento con tamoxifeno de cáncer de mama, un compuesto de la presente invención en combinación con tratamiento con

inhibidor de aromataza de cáncer de mama o un compuesto de la presente invención en combinación con tratamiento con raloxifeno de osteoporosis.

5 Los ejemplos no limitativos de los bisfosfonatos orgánicos mencionados anteriormente incluyen adendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, risedronato, piridronato, pamidronato, tiludronato, zoledronato, sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de las mismas, y mezclas de los mismos.

10 Los bisfosfonatos orgánicos preferentes incluyen el alendronato y mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Alendronato monosodio trihidrato es más preferente.

15 La dosificación precisa del bisfosfonato variará con la pauta posológica, la potencia oral del bisfosfonato particular escogido, la edad, el tamaño, el sexo y el estado del mamífero o ser humano, la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. Por tanto, una cantidad precisa farmacéuticamente eficaz no se puede especificar de antemano y la puede determinar fácilmente el cuidador o médico. Una cantidad apropiada se puede determinar mediante experimentación de rutina a partir de modelos animales y estudios clínicos con seres humanos. Generalmente, se escoge una cantidad apropiada de bisfosfonato para obtener un efecto de inhibición de la resorción ósea, es decir, se administra una cantidad de inhibición de resorción ósea del bisfosfonato. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato es, normalmente, desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 6.000 µg/kg de peso corporal y, preferentemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.000 µg/kg de peso corporal.

20 Para composiciones orales humanas que comprenden alendronato, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, una dosificación unitaria comprende normalmente desde aproximadamente 8,75 mg hasta aproximadamente 140 mg del compuesto de alendronato, sobre la base de peso activo de ácido alendrónico, es decir, sobre la base del correspondiente ácido.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con otros agentes útiles para tratar estados mediados por estrógenos. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de manera simultánea en formas de combinación divididas o individuales. Por tanto, se entiende que la presente invención abarca todos de tales regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "que administra" se debe interpretar como corresponde. Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes útiles para tratar estados mediados por estrógenos incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

30 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o tal como determine de otro modo un experto habitual en la materia.

35 Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con uno o varios de otro(s) agente(s) terapéutico(s), de manera simultánea o secuencial, se prefieren las siguientes proporciones de combinación e intervalos de dosificación: cuando se combinan con un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K, los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear en un proporción en peso con respecto al agente adicional dentro del intervalo desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:10.

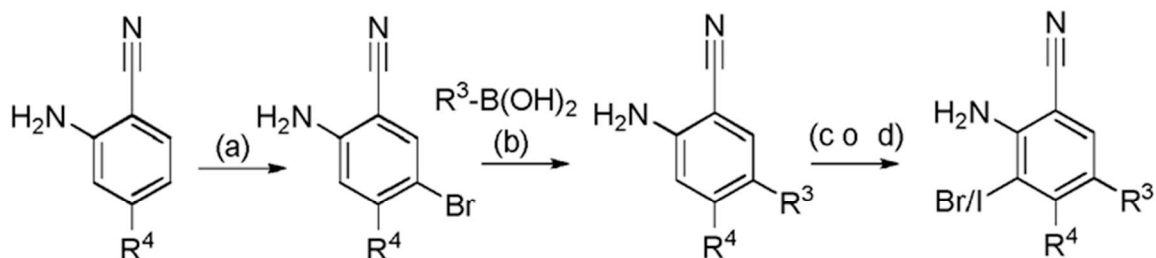
40 Los compuestos de la presente invención tal como se describió anteriormente encuentran también utilización, en forma marcada opcionalmente, como un agente de diagnóstico para el diagnóstico de estados asociados con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor de estrógenos. Por ejemplo, un compuesto de este tipo se puede marcar de manera radiactiva.

45 Los compuestos de la presente invención tal como se describió anteriormente, en forma marcada opcionalmente, encuentran también utilización como un compuesto de referencia en procedimientos de identificación de ligandos para el receptor de estrógenos (es decir, descubrir otros agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos). Por tanto, se da a conocer también en el presente documento un procedimiento de identificación de un ligando del receptor de estrógenos que comprende la utilización de un compuesto de la presente invención o un compuesto de la presente invención en forma marcada, como un compuesto de referencia. Por ejemplo, un procedimiento de este tipo puede implicar un experimento de unión competitiva en el que la unión de un compuesto de la presente invención al receptor de estrógenos se reduce por la presencia de un compuesto adicional que tiene características de unión del receptor de estrógenos, por ejemplo características de unión del receptor de estrógenos más fuertes que las del compuesto de la presente invención en cuestión.

50 Cualquier experto en la materia puede diseñar numerosas rutas de síntesis de los compuestos de la presente invención y las posibles rutas de síntesis descritas a continuación no limitan la invención. Existen muchos procedimientos en la bibliografía para la síntesis de bifenilos, por ejemplo: Metal-catalyzed Cross-coupling reactions, A. Meijere, F. Diederich, 2004; N. Miyaura *et al.* Chem. Rev., 1995, 7, 2457-2483; D. Lesuisse *et al.*, Bioorg. Med.

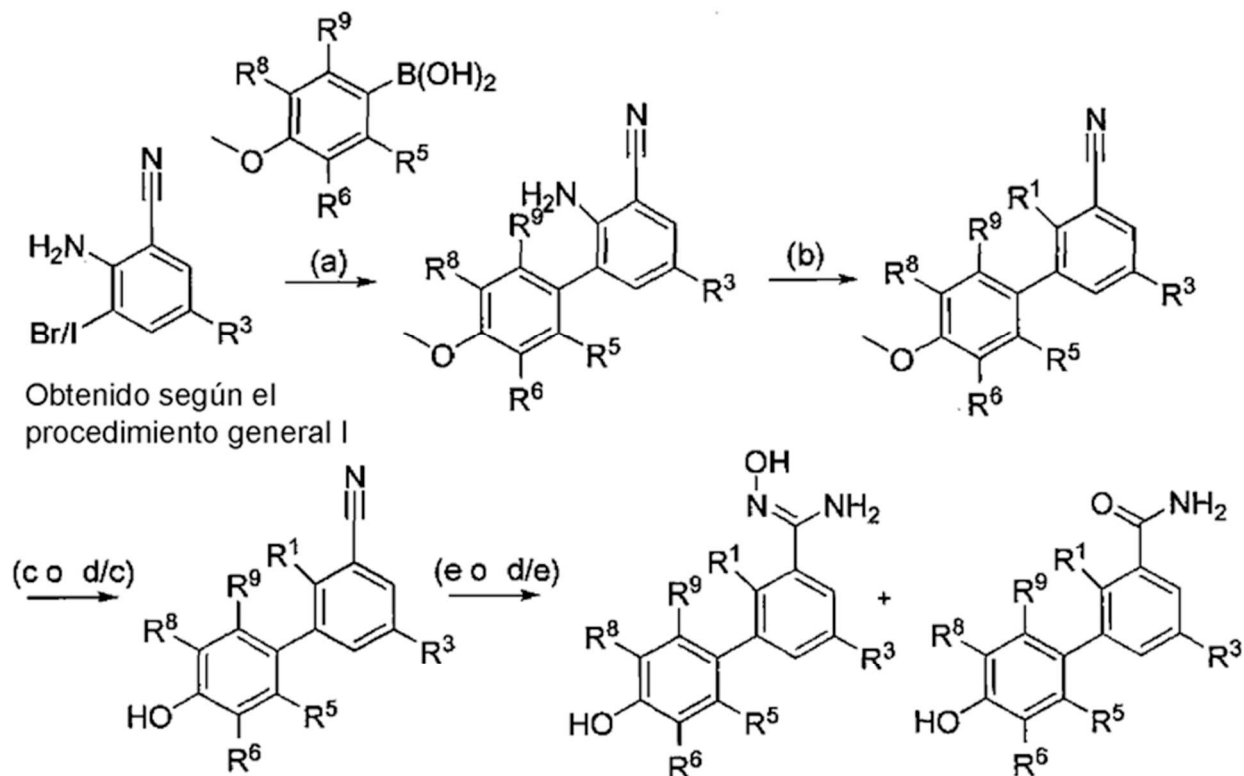
Chem. Lett., 2001, 11, 1709-1712; C. Yang *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 12, 2553-2570; patentes WO 2009/130434 y WO 2006/105442. Se muestran varias posibles rutas de síntesis de manera esquemática a continuación. Cuando sea apropiado, cualquier compuesto producido inicialmente, según la presente invención, se puede convertir en otro compuesto, según la presente invención, mediante procedimientos conocidos.

5

Procedimiento general I

(a) NBS, DCM; (b) PdOAc₂, K₂CO₃, RuPhos, tolueno / H₂O o PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃, DME/EtOH/ H₂O; (c) NBS, AcOH; (d) I₂, AgSO₄, EtOH

10 Se utilizó el procedimiento general I, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de productos intermedios utilizados en los procedimientos generales II-VI. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los productos intermedios en los productos intermedios A y B.

15 **Procedimiento general II**

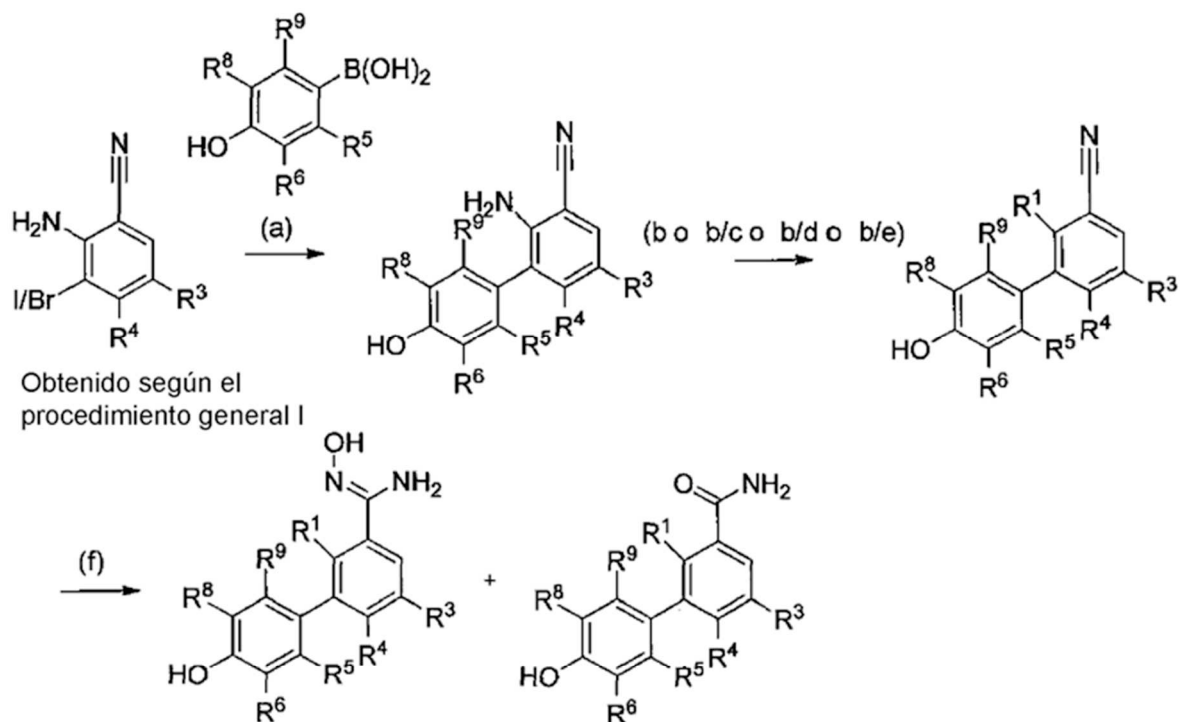
Obtenido según el procedimiento general I

(a) Acoplamiento de Suzuki I o II; (b) CuBr₂ o CH₂I₂, nitrito de t-butilo, MeCN; (c) BBr₃, DCM; (d) Acoplamiento de Suzuki I o II; (e) NH₂OH (ac), MeOH o DMSO o MeOH/DMSO; Acoplamientos de Suzuki I) PdOAc₂, K₂CO₃, RuPhos, tolueno/ H₂O; II) PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃, DME/EtOH/ H₂O

Se utilizó el procedimiento general II, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 1-14, 85 y 103-105, 297, 298, 300-303, 312-318, 320, 321, 328, 343, 344, 346 y 352-360. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en los ejemplos 1 y 328.

5

Procedimiento general III



(a) Acoplamiento de Suzuki I o II; (b) CuBr_2 o CH_2I_2 o $\text{R}^1\text{-Br}$, nitrito de *t*-butilo, MeCN; (c) Acoplamiento de Suzuki I o II; (d) R^1 -estannano, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Dioxano o THF; (e) $\text{R}^1\text{-MgCl}$, ZnCl_2 , THF; (f) NH_2OH (ac), MeOH o DMSO o MeOH/DMSO.

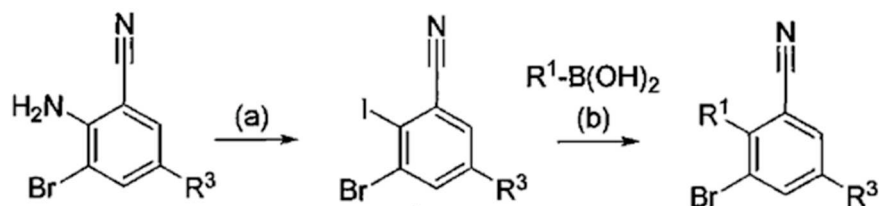
Acoplamientos de Suzuki

I) PdOAc_2 , K_2CO_3 , RuPhos o SPhos, tolueno / H_2O ;

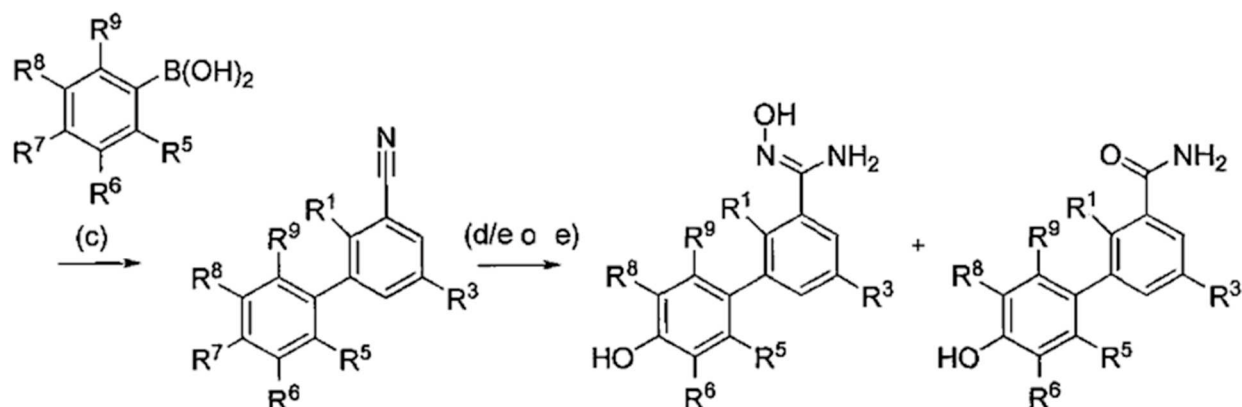
II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, K_2CO_3 , DME/EtOH/ H_2O

10 Se utilizó el procedimiento general III, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 15-49, 59-66, 72, 75-84, 86-91, 93-102, 106-116, 122-296, 304-309 y 322-327. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en los ejemplos 15-18, 59, 61, 72, 277, 284, 287-289, 322, 326 y 327.

Procedimiento general IV



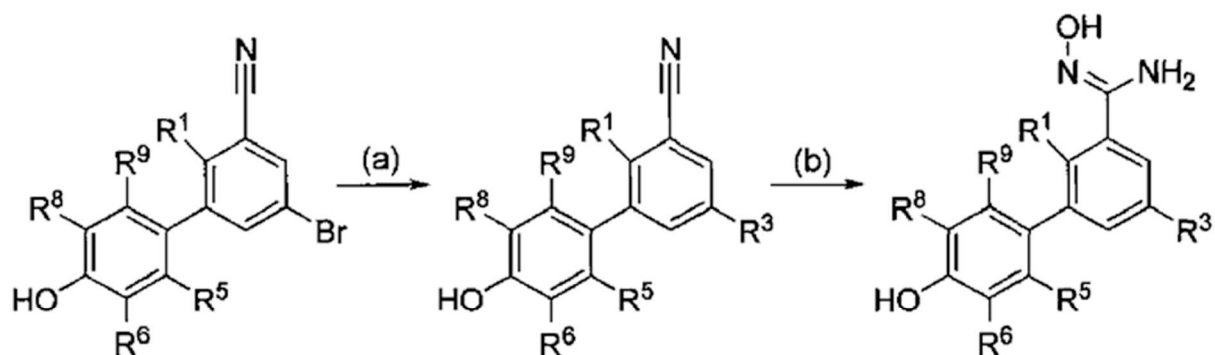
Obtenido según el procedimiento general I



(a) CH_2I_2 , nitrito de t-butilo, MeCN; (b) $PdCl_2(PPh_3)_2$, K_2CO_3 , DME/EtOH/ H_2O ;
(c) $PdCl_2(PPh_3)_2$, K_2CO_3 , DME/EtOH/ H_2O ; (d) BBr_3 , DCM; (e) NH_2OH (ac), MeOH o DMSO o MeOH/DMSO

- 5 Se utilizó el procedimiento general IV, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 50-58, 299, 310, 329-342, 345, 347, 348 y 350. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en los ejemplos 50 y 51.

10 Procedimiento general V



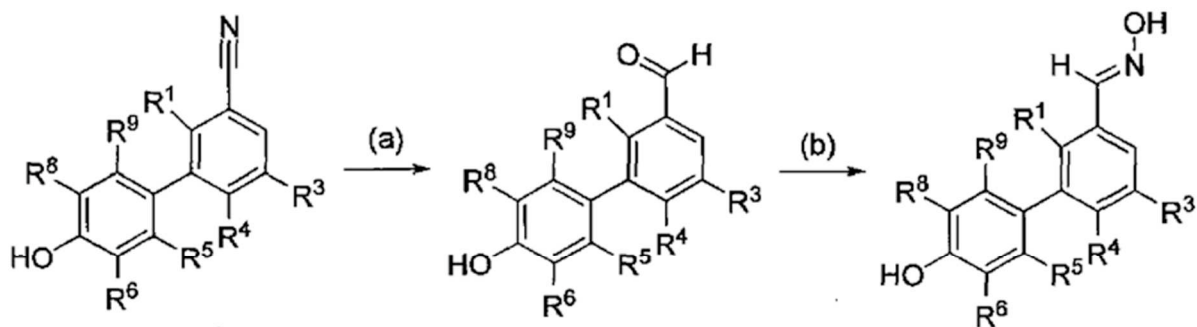
Obtenido según los procedimientos generales II o III

(a) $PdOAc_2$, K_2CO_3 , RuPhos, tolueno / H_2O o $PdCl_2(PPh_3)_2$, K_2CO_3 , DME/EtOH/ H_2O ;
(b) NH_2OH (ac), MeOH o DMSO o MeOH/DMSO;

- 15 Se utilizó el procedimiento general V, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 67-71 y 119-121. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales

del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en el ejemplo 67.

Procedimiento general VI



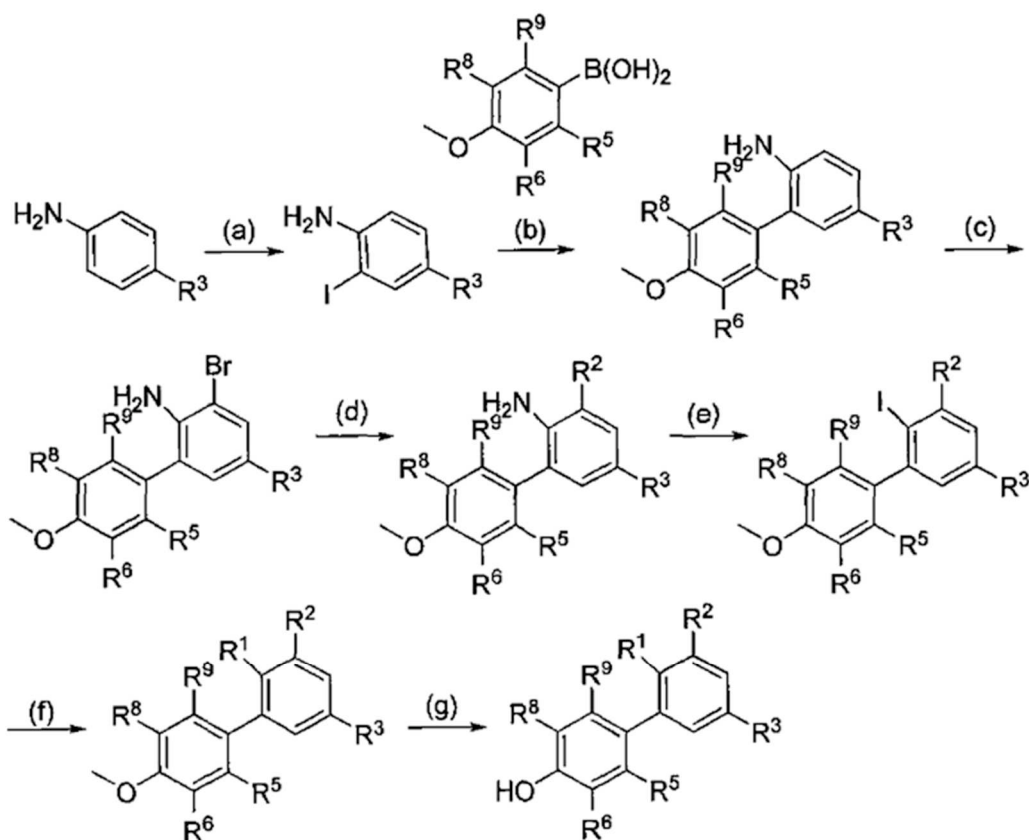
Obtenido según los procedimientos generales II o III

5 (a) DIBAL-H, DCM; (b) NH₂OH (ac), *i*-PrOH/DMSO

Se utilizó el procedimiento general VI, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 73 y 92. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en el ejemplo 73.

10

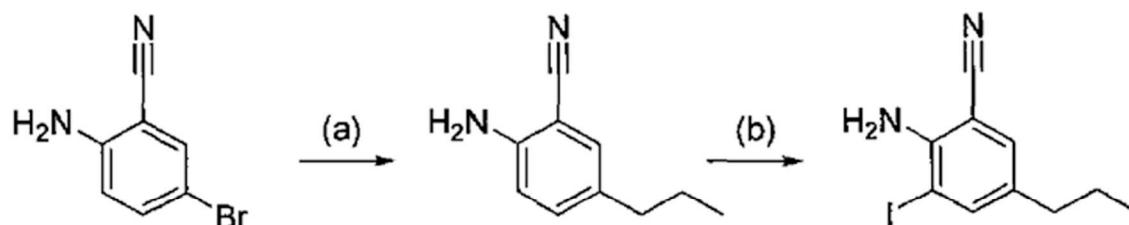
Procedimiento general VII



(a) I₂, NaHCO₃, H₂O; (b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (c) NBS, DMF; (d) R²-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (e) CH₂I₂, nitrito de *t*-butilo, MeCN; (f) R¹-B(OH)₂, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME/H₂O; (g) BBr₃, DCM.

Se utilizó el procedimiento general VII, tal como se muestra en el esquema de reacción anterior, para la síntesis de los siguientes ejemplos: 74, 117 y 118. Se describen detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicable para la síntesis de los compuestos finales de los ejemplos, en el ejemplo 74.

5 Síntesis del producto intermedio A



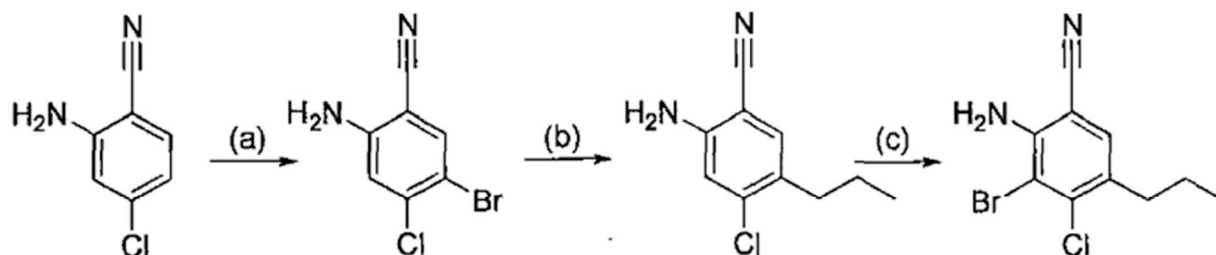
(a) Ácido propilborónico, K_2CO_3 , $Pd(OAc)_2$, RuPhos, tolueno/ H_2O ; (b) I_2 , $AgSO_4$, EtOH.

Esquema 1

10 **Etapa (a):** se mezclaron 2-amino-5-bromobenzonitrilo (25 mg, 0,13 mmol), ácido propilborónico (78,08 mg, 0,89 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,70 mg, 0,03 mmol), RuPhos (23,68 mg, 0,05 mmol) y K_2CO_3 (87,68 mg, 0,63 mmol) en tolueno/agua (2 ml, 10:1) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (10-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 17,1 mg de 2-amino-5-propilbenzonitrilo como un aceite amarillento.

15 **Etapa (b):** se disolvió 2-amino-5-propilbenzonitrilo (71,4 mg, 0,45 mmol) en EtOH (3 ml). Se añadieron yodo (113,11 mg, 0,45 mmol) y $AgSO_4$ (138,95 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró luego a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (5:95) como fase móvil. Se obtuvieron 99,7 mg de 2-amino-3-iodo-5-propilbenzonitrilo como un sólido de color pajizo.

Síntesis del producto intermedio B



(a) NBS, DCM; (b) ácido propilborónico, K_2CO_3 , $Pd(OAc)_2$, RuPhos, tolueno/ H_2O ; NBS, AcOH.

Esquema 2

25 **Etapa (a):** se disolvió 2-amino-4-clorobenzonitrilo (765 mg, 5,01 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió NBS (1160 mg, 6,52 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando DCM como fase móvil. Se obtuvieron 750 mg de 2-amino-5-bromo-4-clorobenzonitrilo.

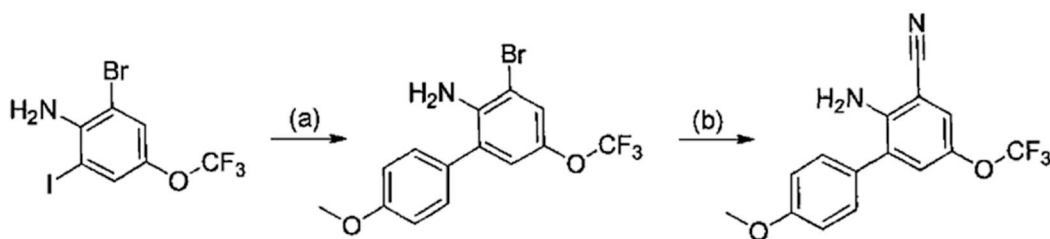
30 **Etapa (b):** se mezclaron 2-amino-5-bromo-4-clorobenzonitrilo (212 mg, 0,92 mmol), ácido propilborónico (80,5 mg, 0,92 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10,3 mg, 0,05 mmol), RuPhos (42,7 mg, 0,09 mmol) y K_2CO_3 (633 mg, 4,6 mmol) en tolueno/agua (3 ml, 10:1) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió H_2O y se extrajo la mezcla acuosa con DCM y EtOAc. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto sobre HPLC preparativa. Se obtuvieron 100 mg de 2-amino-4-cloro-5-propilbenzonitrilo.

35 **Etapa (c):** se disolvió 2-amino-4-cloro-5-propilbenzonitrilo (100 mg, 0,51 mmol) en HOAc (3,6 ml) y se añadió NBS (91,4 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (20 % de EtOAc) como fase

40

móvil. Se obtuvieron 117 mg de 2-amino-3-bromo-4-cloro-5-propilbenzonitrilo.

Síntesis del producto intermedio C



(a) Ácido 4-metoxifenilborónico , K₂CO₃, PdCl₂P(Ph₃)₂, DME/EtOH/H₂O; (b) CuCN, NMP.

Esquema 3

5

Etapa (a): se mezclaron 2-bromo-6-yodo-4-(trifluorometoxi)anilina (300 mg, 0,79 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (131 mg, 0,86 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (27,6 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (434 mg, 3,14 mmol) en DME/EtOH/H₂O (10 ml, 4:1:1) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 °C durante 20 min. Se concentró el disolvente, se disolvió el residuo en EtOAc y se filtró a través de un tapón de sílice. Se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (2,5-5 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 199 mg de 3-bromo-4'-metoxi-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-amina como un sólido blanco.

10

Etapa (b): se mezclaron 3-bromo-4'-metoxi-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-amina (199 mg, 0,55 mmol) y CuCN (54,1 mg, 0,60 mmol en NMP (1 ml) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 175 °C durante 30 min y luego a 180 °C durante 75 min. Se añadió EtOAc (10 ml) y se lavó la mezcla con NH₃OH (25 %, ac.) y solución saturada de cloruro sólido. Se extrajeron las fases combinadas con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sólido y sobre Na₂SO₄. Se concentró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (5-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 138 mg de 2-amino-4'-metoxi-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo como un aceite amarillo.

15

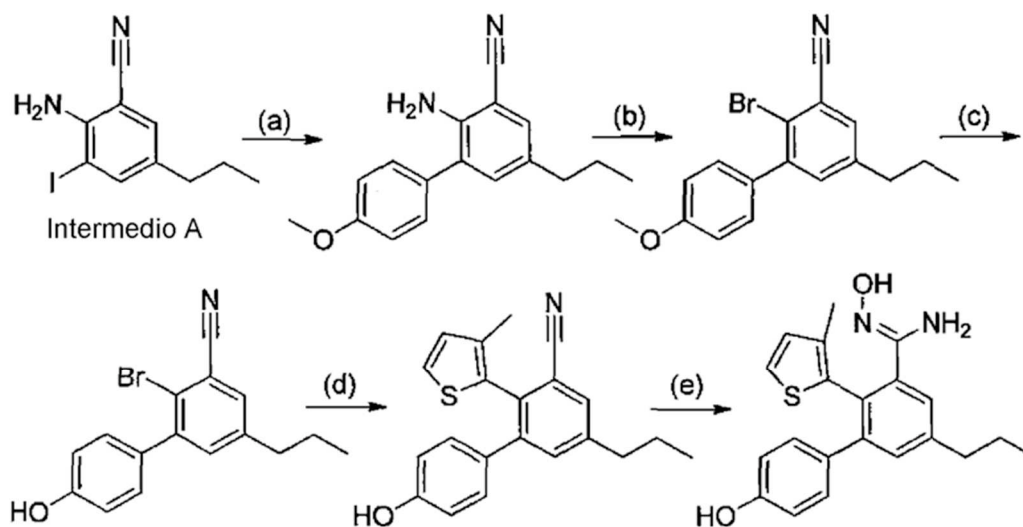
20

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

25

N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E1)



(a) Ácido 4-metoxifenilborónico , PdOAc₂, K₂CO₃, RuPhos, tolueno / H₂O; (b) CuBr₂, nitrito de t-butilo, MeCN; (c) BBr₃, DCM; (d) Ácido 3-metiltiofen-2-borónico , PdOAc₂, K₂CO₃, RuPhos, tolueno / H₂O; (e) NH₂OH (ac), MeOH

Esquema 4

5 **Etapa (a):** se mezclaron 2-amino-3-yodo-5-propilbenzonitrilo (99,7 mg, 0,35 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (158,8 mg, 1,05 mmol), Pd(OAc)₂ (7,82 mg, 0,03 mmol), RuPhos (32,5 mg, 0,0 mmol) y K₂CO₃ (240,8 mg, 1,74 mmol) en tolueno/agua (5 ml, 10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 5-10 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 17,1 mg de 2-amino-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo como un aceite de color amarillo pajizo.

10 **Etapa (b):** se mezclaron 2-amino-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (91,0 mg, 0,34 mmol) y CuBr₂ (152,6 mg, 0,68 mmol) en MeCN (3,5 ml). Se añadió nitrito de t-butilo (35,23 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se extrajo a través de sílice utilizando DCM como fase móvil. Se obtuvieron 113 mg de 2-bromo-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo como un aceite amarillento.

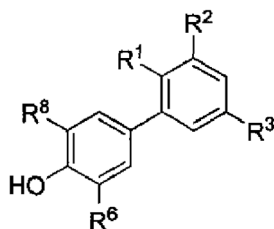
15 **Etapa (c):** se disolvió 2-bromo-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (113 mg, 0,34 mmol) en DCM (2 ml) bajo nitrógeno y la solución se enfrió hasta -78 °C. Se añadió BBr₃ (1,71 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió MeOH (415=1) a 0 °C para inactivar la reacción. Se añadieron NaHCO₃ (25 ml, sat.) y EtOAc (25 ml), se repartieron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sólido, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 102,1 mg de 2-bromo-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo como un sólido incoloro.

20 **Etapa (d):** se mezclaron 2-bromo-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (25 mg, 0,08 mmol), ácido 3-metiltiofen-2-borónico (22,45 mg, 0,16 mmol), Pd(OAc)₂ (3,55 mg, 0,02 mmol), RuPhos (14,76 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ (54,63 mg, 0,40 mmol) en tolueno/agua (1 ml, 10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 10-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 9,7 mg de 4'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

25 **Etapa (e):** se trató 4'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (9,7 mg, 0,03 mmol) con hidroxilamina (200 eq., 16 M, ac.) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 15 min bajo nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvo N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (**E1**) ES/MS m/z: 367,4 (M+H), 365,2 (M-H); ¹H-RMN (MeOD₃, 500 MHz): δ 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J=4,8Hz), 6,92 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J=4,8Hz), 6,59 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,74 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz) como un sólido. El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 2-14

30 Los ejemplos 2-14 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 1 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 1 anterior. Para los ejemplos 2, 3 y 6-14, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



55

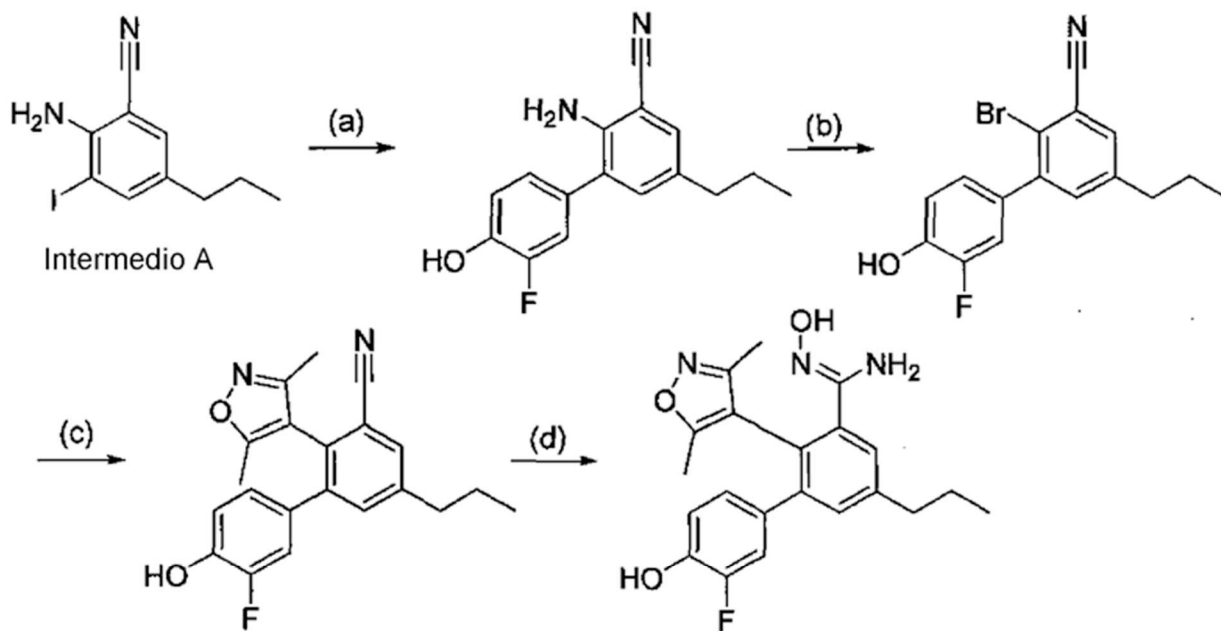
ES 2 751 110 T3

| | | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------|--------------------|--|
| E2 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = metilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 338,18 (pos. M + H), 336,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) y 1,84 (s, 3H). | | | | | |
| E3 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 366,27 (pos. M + H), 364,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,32 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,94 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 2,69, (t, 2H, J=7,7Hz), 2,01 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,2Hz). | | | | | |
| E4 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = propilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 351,3 (pos. M + H), 349,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,36 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,30 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,96 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 2,70, (t, 2H, J=7,6Hz), 2,04 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | | |
| E5 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = CN | R ³ = propilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 333,25 (pos. M + H), 331,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,61 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,04 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 2,77, (t, 2H, J=7,5Hz), 2,15 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,75 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | | |
| E6 | N',4'-dihidroxi-5-metil-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = metilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 339,2 (pos. M + H), 337,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,33 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,91 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,58 (m, 2H), 2,43 (s, 3H) y 1,73 (s, 3H). | | | | | |
| E7 | 3',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁶ = F | R ⁸ = F | |
| ES/MS m/z: 403,14 (pos. M + H), 401,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,74 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,63 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,80 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | | |
| E8 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 402,22 (pos. M + H), 400,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,38 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,35 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,63 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J=7,4Hz), 2,11 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | | |
| E9 | 5-bromo-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Br | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 405,03 (pos. M + H), 401,08 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,60 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,58 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,28 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,97 (m, 2H), 6,71-6,68 (m, 3H) y 1,77 (s, 3H). | | | | | |
| E10 | 5'-bromo-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Br | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 383,13 (pos. M + H), 383,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,55 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,87 (m, 2H) y 6,64 (m, 2H). | | | | | |
| E11 | 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2'',5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = metilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| 1H, J=1,1Hz), 7,23 (d, 1, J=1,1Hz), 6,98-6,89 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) y 1,83 (s, 3H). | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------|--------------------|--------------------|--|
| E 12 | 5"-fluoro-4-hidroxi-2",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = metilo | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 336,26 (pos. M + H), 334,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,34 (d, 1H, J=1,1Hz), 7,25 (d, 1, J=1,1Hz), 7,00 (dd, 1H, J=8,4, 6,2Hz), 6,93-6,89 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 2,43 (s, 3H) y 1,86 (s, 3H). | | | | | |
| E 13 | 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Cl | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 358,23 (pos. M + H), 356,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,47 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,98 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 2,04 (s, 3H) y 1,83 (s, 3H). | | | | | |
| E 14 | 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Cl | R ⁶ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 343,19 (pos. M + H), 341,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,52 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,48 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,94 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 2,08 (s, 3H) y 1,88 (s, 3H). | | | | | |

5 Ejemplo 15

2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E 15)



(a) Ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilborónico, PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃, DME/EtOH/H₂O; (b) CuBr₂, nitrito de t-butilo, MeCN; (c) Ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico, PdOAc₂, K₂CO₃, RuPhos, tolueno/H₂O, (d) NH₂OH (ac), DMSO

Esquema 5

10 **Etapa (a):** se mezclaron 2-amino-3-yodo-5-propilbenzonitrilo (150 mg, 0,52 mmol), ácido
3-fluoro-4-hidroxifenilborónico (122,61 mg, 0,79 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (36,8 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (144,9 mg, 1,05
15 mmol) en DME/EtOH/H₂O (2 ml, 40:10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C
durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl ac., sat. La mezcla se
filtró a través de un separador de fases, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se
purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 122 mg de
2-amino-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

20 **Etapa (b):** se mezclaron 2-amino-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (122,0 mg, 0,45 mmol) y CuBr₂
(201,6 mg, 0,90 mmol) en MeCN seco (5 ml). Se añadió nitrito de t-butilo (46,54 mg, 0,45 mmol). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto
en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron

71,6 mg de 2-bromo-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

Etapa (c): se mezclaron 2-bromo-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (71,0 mg, 0,21 mmol), ácido 3,5-dimetilisoaxazol-4-borónico (59,9 mg, 0,42 mmol), Pd(OAc)₂ (9,54 mg, 0,04 mmol), RuPhos (39,7 mg, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (146 mg, 1,06 mmol) en tolueno/agua (2 ml, 10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 25 mg de 2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

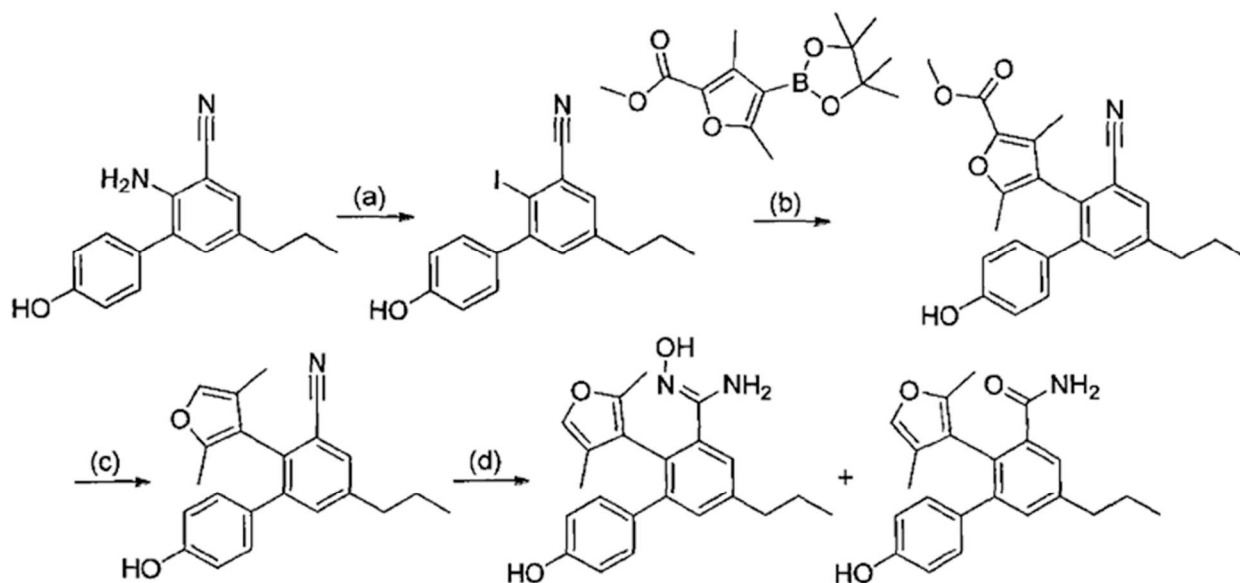
Etapa (d): se mezclaron 2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3'-fluoro-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (25 mg, 0,07 mmol) e hidroxilamina (0,5 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 4,0 mg de 2-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (**E15**). ES/MS m/z: 384,24 (M+H), 382,24 (M-H); ¹H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,66 (t, 1H, J=1,5Hz), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 2,68 (t, 2H, J=7,7Hz), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (m, 2H) y 0,97 (t, 3H, J=7,2Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 16,17 y 18

2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (E16)

2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E17)

2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (E18)



(a) CH₂I₂, nitrato de t-butilo, MeCN; (b) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, SPhos, tolueno / H₂O; (c) 1. NaOH (ac), THF; 2. Cu₂O, quinolina; (e) NH₂OH (ac), DMSO

Esquema 6

Etapa (a): se mezclaron 2-amino-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (144,0 mg, 0,57 mmol), obtenido análogo a la etapa (a) del ejemplo 15, y CH₂I₂ (3,057 mg, 11,4 mmol) en MeCN seco (1 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió nitrato de t-butilo (64,74 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a 50 °C durante 1 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió DCM, la mezcla se lavó con NaHSO₃ (ac.) y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/isohexano (el 50-100 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 101 mg de 4'-hidroxi-2-yodo-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

Etapa (b): se mezclaron 4'-hidroxi-2-yodo-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (17,0 mg, 0,05 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furan-2-carboxilato de metilo (19,7 mg, 0,07 mmol), Pd(OAc)₂

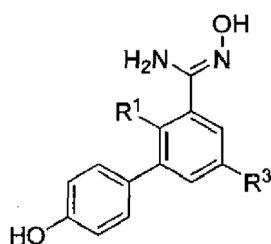
(2,10 mg, 0,01 mmol), SPhos (4,37 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (19,4 mg, 0,14 mmol) en tolueno/agua (0,7 ml, 5:2) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H_2O . La mezcla acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/MeOH (el 0-2,5 % de MeOH) como fase móvil. Se obtuvieron 6,0 mg de 4-(3-ciano-4'-hidroxi-5-propilbifenil-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxilato de metilo.

Etapla (c): se disolvió 4-(3-ciano-4'-hidroxi-5-propilbifenil-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxilato (6,0 mg, 0,02 mmol) en THF (0,5 ml) y se añadió NaOH (0,04 ml, 2 M). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó añadiendo HCl (2 M, ac.). La mezcla acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo con Cu_2O (2,20 mg, 0,02 mmol) en quinolona (0,5 ml). La mezcla se calentó en microondas a 195 °C durante 30 min. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió DCM, la mezcla se lavó con HCl (2 M, ac.) y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se filtró a través de un lecho de sílice utilizando DCM como fase móvil. Se obtuvo 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (**E16**). ES/MS m/z: 332,23 (M+H), 330,2 (M-H); 1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): δ 7,64 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,57 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,18 (c, 1H, J=1,1Hz), 7,04 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 2,74, (t, 2H, J=7,5Hz), 1,95 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,61 (d, 3H, J=1,1Hz) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz).

Etapla (d): se mezclaron 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-11,1'-bifenil]-3-carbonitrilo e hidroxilamina (0,11 ml, 16 M, ac.) en MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/ H_2O ácida (el 20-60 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 1,1 mg de 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (**E17**) ES/MS m/z: 365,27 (M+H), 363,36 (M-H); 1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): δ 7,30 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,05 (c, 1H, J=1,2Hz), 6,97 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 2,67, (t, 2H, J=7,7Hz), 1,86 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, J=1,2Hz) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz) y 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (**E18**) ES/MS m/z: 350,25 (M+H), 348,28 (M-H); 1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): δ 7,41 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,07 (c, 1H, J=1,3Hz), 6,97 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 2,68, (t, 2H, J=7,6Hz), 1,87 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,63 (d, 3H, J=1,3Hz) y 0,99 (t, 3H, J=7,5Hz). Para el ejemplo 17, el compuesto del título se identificó mediante 1H -RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 19-49

Los ejemplos 19-49 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar los ejemplos 15-18 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 15-18 anteriores. Para los ejemplos 19-49, la identificación de los compuestos del título mediante 1H -RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



| | |
|---|---|
| E 19 | N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| $R^1 = 4$ -metiltiofen-3-ilo | $R^3 =$ propilo |
| ES/MS m/z: 367,19 (pos. M + H), 365,21 (neg. M - H); 1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): δ 7,29 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,27 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,09 (d, 1H, J=3,2Hz), 6,94 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,73 (d, 3H, J=0,7Hz), 1,72 (m, 1H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |
| E 20 | N',4'-dihidroxi-5'-propil-2''-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida |
| $R^1 = 2$ -(trifluorometoxi)fenilo | $R^3 =$ propilo |
| ES/MS m/z: 431,28 (pos. M + H), 429,22 (neg. M - H); 1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): δ 7,36-7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,69 (m, 2H, J=7,5Hz), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |

ES 2 751 110 T3

| | |
|---|---|
| E 21 | 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 381,24 (pos. M + H), 379,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,36 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,90 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 3H), 2,68, (t, 2H, J=7,8Hz), 2,01 (s, 3H), 1,80 (d, 3H, J=1,0Hz), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | |
| E 22 | N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = fenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 347,24 (pos. M + H), 345,36 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,26 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,15-7,09 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | |
| E 23 | 2-((E)-2-ciclopropilvinil)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = (E)-2-ciclopropilvinilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 337,24 (pos. M + H), 335,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,05 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,87 (m, 2H), 6,34 (d, 1H, J=16,0Hz), 5,24 (dd, 1H, J=16,0, 8,8Hz), 2,58 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,64 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,99 (t, 3H, J=7,4Hz), 0,62 (m, 2H) y 0,21 (m, 2H). | |
| E 24 | N',4'-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 3-metilbut-2-en-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 339,27 (pos. M + H), 337,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,21 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,11 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,09 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,67 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H) y 0,96 (t, 3H, J=7,5Hz). | |
| E 25 | N',4'-dihidroxi-3"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = o-tolilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 361,24 (pos. M + H), 358,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,26 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,22 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,02 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, J=7,3Hz), 2,17 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |
| E 26 | 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 379,22 (pos. M + H), 377,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,30 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,98-6,89 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 2,69 (m, 2H, J=7,8Hz), 1,82 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). | |
| E 27 | 2"-etil-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 2-etilfenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 375,25 (pos. M + H), 373,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,32 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,24 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,16-7,13 (, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 2,68, (t, 2H, J=7,4Hz), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J=7,6Hz) y 0,90 (t, 3H, J=7,6Hz). | |
| E 28 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = tiofen-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 353,19 (pos. M + H), 351,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,29 (dd, 1H, J=5,0, 1,0Hz), 7,26 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,95 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J=5,0, 3,4Hz), 6,81 (dd, 1H, J=3,4, 1,0Hz), 6,68 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,70 (m,2H) y 0,98 (t, 3H, 7,2Hz). | |
| E 29 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(quinolin-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = quinolin-5-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 398,24 (pos. M + H), 396,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,67 (dd, 1H, J=4,3, 1,8Hz), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H, J=7,2, 1,0Hz), 7,41 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H, J=8,5, 4,3Hz), 6,74 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,78 (m,2H) y 1,05 (t, 3H, 7,4Hz). | |
| E 30 | 3"-cloro-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 3-clorofenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 381,17 (pos. M + H), 379,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,71 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |

ES 2 751 110 T3

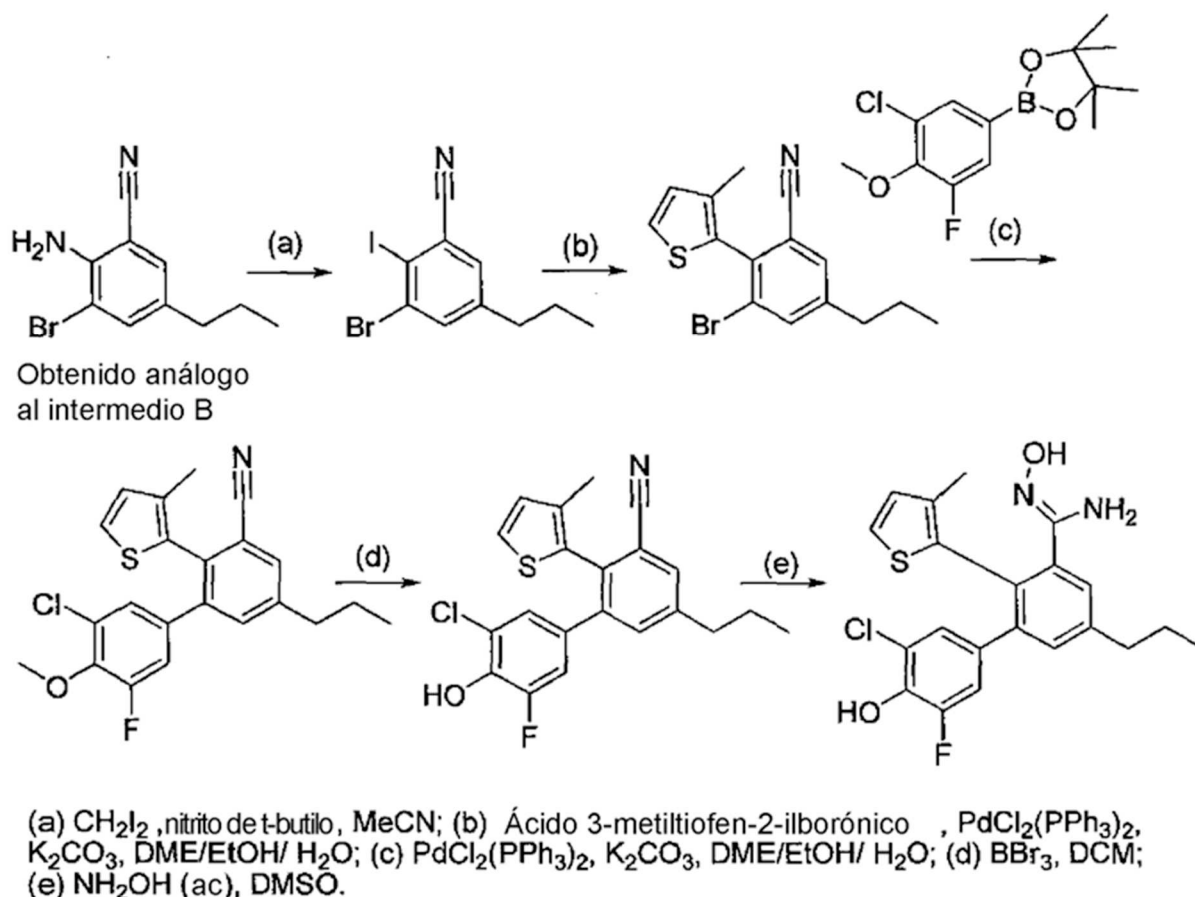
| | |
|--|--|
| E 31 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = piridin-3-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 348,27 (pos. M + H), 346,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,31 (dd, 1H, J=4,9, 1,5Hz), 8,22 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,61 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,36 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,28 (dd, 1H, J=4,9, 7,8Hz), 6,82 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | |
| E 32 | 2-(benzofuran-5-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = benzofuran-5-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 387,25 (pos. M + H), 385,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,38 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,24 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,05 (dd, 1H, J=8,6, 1,9Hz), 6,86 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H, J=2,2, 0,8Hz), 6,58 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,72 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 33 | 4"-cloro-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 4-clorofenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 381,23 (pos. M + H), 379,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,26 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J=7,7Hz), 1,71 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, 7,5Hz). | |
| E 34 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(piridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = piridin-4-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 348,29 (pos. M + H), 346,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,31 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,18 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 35 | N',4'-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 1-fenilvinilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 373,27 (pos. M + H), 371,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,13 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,10-7,05 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 5,67 (d, 1H, J=1,3Hz), 5,23 (d, 1H, J=1,3Hz), 2,66 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,70 (m,2H) y 0,98 (t, 3H, 7,4Hz). | |
| E 36 | 2-(5-clorotiofen-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-propilbifenil-3-carboximidamida |
| R ¹ = 5-clorotiofen-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,25 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,00 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J=3,8Hz), 6,73 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, J=3,8Hz), 2,66 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,69 (m, 2H) y 0,98 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 37 | 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 395,24 (pos. M + H), 393,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,27 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,20 (d, 1H, J=1,5Hz), 6,92-6,87 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, 7,6Hz). | |
| E 38 | N',4'-dihidroxi-2-(isoquinolin-6-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = isoquinolin-6-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 398,25 (pos. M + H), 396,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J=6,1Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=5,7Hz), 7,40 (dd, 1H, J=8,5, 1,5Hz), 7,37 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,36 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,84 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J=7,8Hz), 1,75 (m,2H) y 1,02 (t, 3H, 7,4Hz). | |
| E 39 | 2-(benzofuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = benzofuran-3-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 387,2 (pos. M + H), 385,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,59 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,31 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,15 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,02 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,74 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 40 | 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 421,2 (pos. M + H), 419,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,72 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,64 (d, 1H, J=1,3Hz), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 2H), 6,68 (m, 2H) y 3,53 (s, 3H). | |

ES 2 751 110 T3

| | |
|---|--|
| E 41 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 405,28 (pos. M + H), 403,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,70 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,04-6,96 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,68 (m, 2H) y 1,84 (s, 3H). | |
| E 42 | N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = o-tolilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 387,26 (pos. M + H), 385,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,19 (dd, 1H, J=7,3, 1,5Hz), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J=7,3Hz), 6,94 (m, 2H), 6,64 (m, 2H) y 1,88 (s, 3H). | |
| E 43 | N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = fenilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 373,2 (pos. M + H), 371,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,21-7,14 (m, 5H), 6,91 (m, 2H) y 6,66 (m, 2H). | |
| E 44 | N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 4-metiltiofen-3-ilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 393,21 (pos. M + H), 391,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,73 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,21 (d, 1H, J=3,2Hz), 7,00 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,70 (m, 2H) y 1,75 (d, 3H, J=0,9Hz). | |
| E 45 | 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 407,2 (pos. M + H), 405,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,96 (m, 2H), 6,74 (c, 1H, J=1,1Hz), 6,71 (m, 2H), y 1,82-1,81 (m, 6H). | |
| E 46 | 2",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 2,5-difluorofenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 383,27 (pos. M + H), 381,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J=2,5Hz), 5,74 (d, 1H, J=2,5Hz), 3,21 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,72 (m, 2H), 1,57 (s, 3H) y 1,00 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 47 | 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 1,3-dimetil-1H-pirrol-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 364,31 (pos. M + H), 362,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J=2,5Hz), 5,74 (d, 1H, J=2,5Hz), 3,21 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,72 (m, 2H), 1,57 (s, 3H) y 1,00 (t, 3H, 7,3Hz). | |
| E 48 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 383,27 (pos. M + H), 381,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,90 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 4H), 2,68 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |
| E 49 | 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 2,4-dimetilfuran-3-ilo | R ³ = CF ₃ |
| ES/MS m/z: 383,27 (pos. M + H), 381,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,90 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 4H), 2,68 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,72 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz). | |

Ejemplo 50

3'-cloro-5'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carboximidamida (E50)



Esquema 7

5

Etapa (a): se mezclaron 2-amino-3-bromo-5-propilbenzonitrilo (296,0 mg, 1,24 mmol) y CH_2I_2 (1657 mg, 6,19 mmol) en MeCN seco (3 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió nitrito de *t*-butilo (255,3 mg, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego a 50 °C durante 1 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió DCM, la mezcla se lavó con NaHSO_3 (ac.) y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/isohehexano (el 25 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 320 mg de 3-bromo-2-yodo-5-propilbenzonitrilo.

10

15

Etapa (b): se mezclaron 2-amino-3-yodo-5-propilbenzonitrilo (63 mg, 0,18 mmol), ácido 3-metiltiofen-2-ilborónico (30,67 mg, 0,22 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12,63 mg, 0,02 mmol) y K_2CO_3 (74,63 mg, 0,54 mmol) en DME/EtOH/ H_2O (0,51 ml, 40:10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 125 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La mezcla se filtró a través de un separador de fases, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/isohehexano (el 10-50 % de isohehexano) como fase móvil. Se obtuvieron 32 mg de 3-bromo-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbenzonitrilo.

20

25

Etapa (c): se mezclaron 3-bromo-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbenzonitrilo (20 mg, 0,06 mmol), 2-(3-cloro-5-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (35,8 mg, 0,12 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,38 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (25,9 mg, 0,19 mmol) en DME/EtOH/ H_2O (1 ml, 40:10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NH_4Cl (ac.). La mezcla se filtró a través de un separador de fases, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/*n*-heptano (el 15 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 21 mg de 3'-cloro-5'-fluoro-4'-metoxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

30

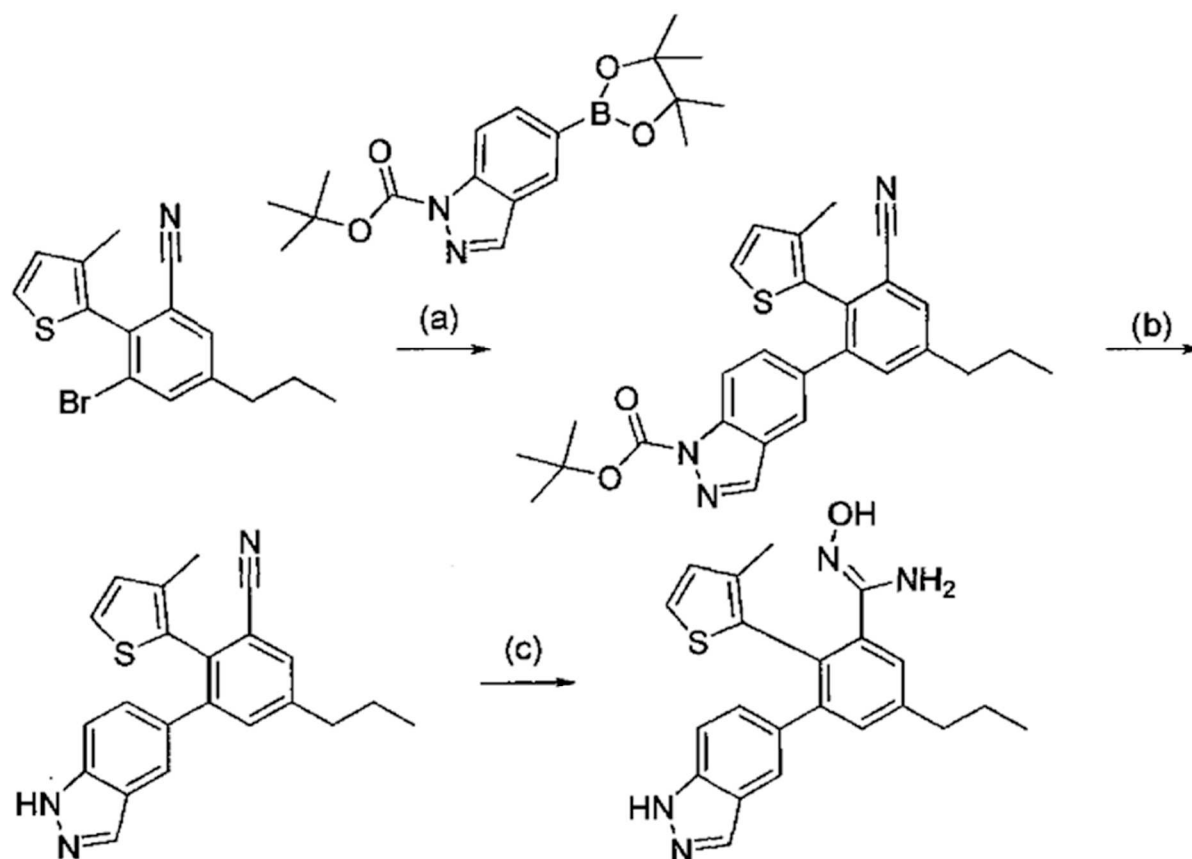
Etapa (d): se disolvió 3'-cloro-5'-fluoro-4'-metoxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (17 mg, 0,04 mmol) en DCM (5 ml) bajo nitrógeno y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió BBr_3 (0,26 ml, 1 M). La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 4 °C durante 16 h. Se añadieron HCl (1 M) y H₂O para inactivar la reacción y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 15,0 mg de 3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxi-2-(3- metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

Etapa (e): se mezclaron 3'-cloro-5'-fluoro-4'-hidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (15 mg, 0,04 mmol) e hidroxilamina (0,5 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-60 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 4,0 mg de 3'-cloro-5'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E50). ES/MS m/z: 419,1 (M+H), 417,14 (M-H); ¹H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,33 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,26 (d, 1H, J=5,2Hz), 6,88 (t, 1H, J=1,8Hz), 6,74-6,72 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,80 (s, 3H), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplo 51

N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbencimidamida (E51)



(a) K₂CO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, DME/ EtOH/ H₂O; (b) CF₃COOH, DCM; (d) NH₂OH, DMSO

Esquema 8

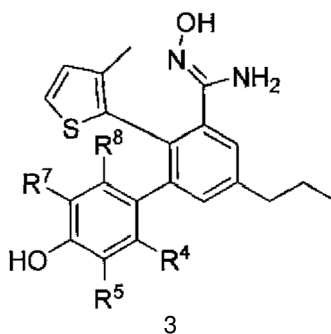
Etapa (a): se mezclaron 3-bromo-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbenzonitrilo (20 mg, 0,06 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (43,0 mg, 0,12 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (4,38 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ (25,9 mg, 0,19 mmol) en DME/EtOH/H₂O (1 ml, 40:10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl (ac.). La mezcla se filtró a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 12 mg de producto en bruto de 5-(3-ciano-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilfenil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Etapla (b): se disolvió 5-(3-ciano-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilfenil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en DCM (2 ml) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ (ac., sat.) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 9,0 mg de 3-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbenzonitrilo como una mezcla en bruto.

Etapla (c): se mezclaron 3-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbenzonitrilo e hidroxilamina (0,3 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-60 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 2,5 mg de N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbencimidamida (**E51**). ES/MS m/z: 391,25 (M+H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 52-58

Los ejemplos 52-58 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 50 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 50 anterior. Para los ejemplos 52-58, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



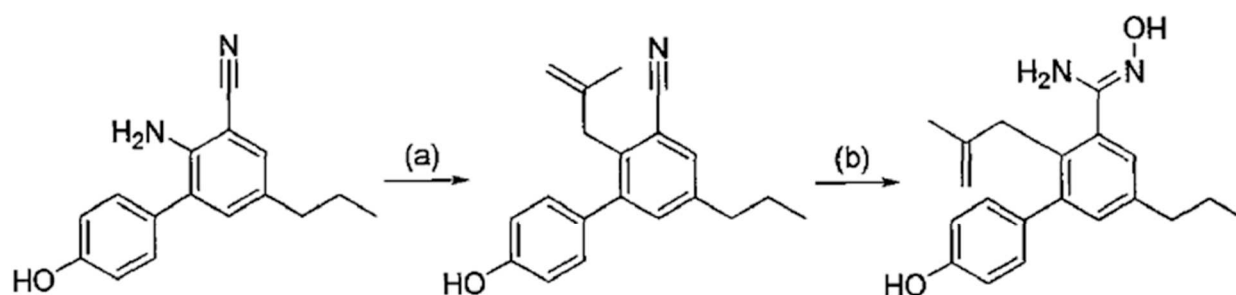
| | | | | |
|--|--|---------------------|--------------------|--|
| E 52 | 3'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = H | R ⁵ = F | R ⁷ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 385,22 (pos. M + H), 383,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,35 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,32 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,25 (d, 1H, J=5,2Hz), 6,77-6,71 (m, 4H), 2,70 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,77 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 53 | 3'-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = H | R ⁵ = Cl | R ⁷ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 401,18 (pos. M + H), 399,19 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,31 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J=5,1Hz), 7,01 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,86 (dd, 1H, J=8,4, 2,2Hz), 6,71 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,70 (d, 1H, J=5,1Hz), 2,69 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,77 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 54 | 3',5'-dicloro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = H | R ⁵ = Cl | R ⁷ = Cl | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 435,12 (pos. M + H), 433,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,32 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,26 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,99 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J=5,1Hz), 2,70 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,80 (s, 3H), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | |
| E 55 | N',4'-dihidroxi-3'-metil-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = H | R ⁵ = metilo | R ⁷ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 381,24 (pos. M + H), 379,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,22 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,81 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,73 (dd, 1H, J=8,2, 2,1Hz), 6,68 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,54 (d, 1H, J=8,2Hz), 2,69 (t, 2H, J=7,4Hz), 2,04 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 56 | 2'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = F | R ⁵ = H | R ⁷ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 385,17 (pos. M + H), 383,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,16 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,77 (t, 1H, J=8,5Hz), 6,67 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,40-6,37 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,85 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, J=7,7Hz). | | | | |

| | | | | |
|--|--|--------------------|--------------------|--|
| E 57 | 2',3'-difuoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = F | R ⁵ = F | R ⁷ = H | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 403,14 (pos. M + H), 401,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,37 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,69 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,58 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,69 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,88 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | |

| | | | | |
|--|---|--------------------|--------------------|--|
| E 58 | 2',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ⁴ = F | R ⁵ = H | R ⁷ = F | R ⁸ = H | |
| ES/MS m/z: 403,21 (pos. M + H), 401,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,71 (d, 1H, J=5,1Hz), 6,64 (dd, 1H, J=11,4, 6,9Hz), 6,55 (dd, 1H, J=10,8,7,5Hz), 2,70 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,87 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,2Hz). | | | | |

Ejemplo 59

5 N',4'-dihidroxi-2-(2-metilalil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E 59)



(a) 3-bromo-2-metilpropeno ,nitrito de t-butilo, MeCN; (b) NH₂OH, DMSO

Esquema 9

10 **Etapa (a):** se disolvió 2-amino-4'-hidroxi-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (30,0 mg, 0,12 mmol), obtenido análogo a la etapa (a) del ejemplo 15, en MeCN seco bajo nitrógeno. Se añadieron 3-bromo-2-metilpropeno (80,3 mg, 0,59 mmol) y nitrito de t-butilo (14,7 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió DCM, la mezcla se lavó con H₂O y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 4,0 mg de

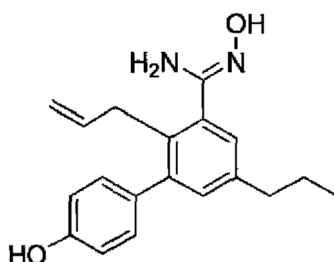
15 4'-hidroxi-2-(2-metilalil)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo.

20 **Etapa (b):** se mezclaron 4'-hidroxi-2-(2-metilalil)-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (4,0 mg, 0,01 mmol) e hidroxilamina (0,1 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-60 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 1,05 mg de N',4'-dihidroxi-2-(2-metilalil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E59).

25 ES/MS m/z: 325,28 (M+H), 323,36 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,19 (d, 2H, j=2,1Hz), 7,13 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,84 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,66 (m, 2H), 1,56 (s, 3H) y 0,94 (t, 3H, J=7,3Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplo 60

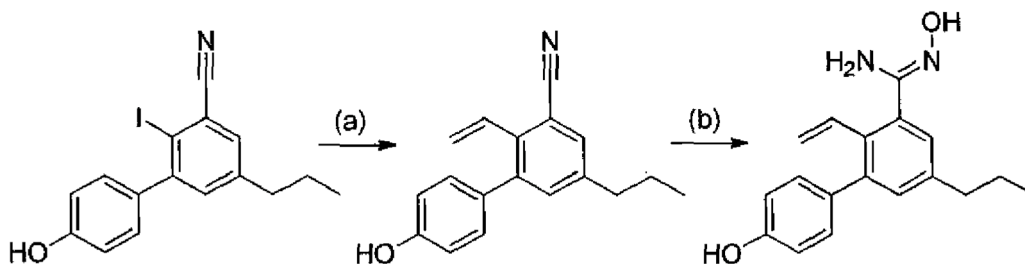
30 2-alil-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E60)



El ejemplo 60 se preparó utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 60 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 60 anterior. ES/MS m/z: 311,28 (M+H), 309,29 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,16 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,87 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,64 (m, 2H) y 0,94 (t, 3H, J=7,2Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplo 61

N',4'-dihidroxi-5-propil-2-vinil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E 61)



(a) Tributiletilestannano, PdCl₂(PPh₃)₂, dioxano; (b) NH₂OH (ac), DMSO.

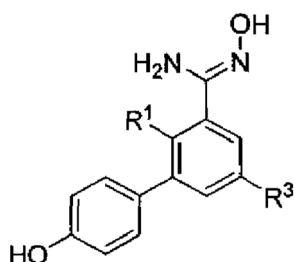
Esquema 10

Etapla (a): se mezclaron 4'-hidroxi-2-yodo-5-propilbifenil-3-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol), obtenido análogo a la etapa (a) del ejemplo 16, tributiletilestannano (34,9 mg, 0,11 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,87 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La mezcla se filtró a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 9,0 mg de 4'-hidroxi-5-propil-2-vinilbifenil-3-carbonitrilo.

Etapla (b): se trató 4'-hidroxi-5-propil-2-vinilbifenil-3-carbonitrilo (7,0 mg, 0,03 mmol) con hidroxilamina (0,1 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 1,05 mg de N',4'-dihidroxi-5-propil-2-vinil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E61) ES/MS m/z: 297,23 (M+H), 295,29 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,16-7,13 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,87 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, J=17,9, 11,6Hz), 5,31 (dd, 1H, J=17,9, 2,1Hz), 5,14 (dd, 1H, J=11,6, 2,1Hz), 2,60 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,66 (m, 2H) y 0,95 (t, 3H, J=7,3Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 62-66

Los ejemplos 62-66 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 61 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 61 anterior. Para los ejemplos 62-66, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



| | |
|---|---|
| E 62 | 5-bromo-N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 1-metil-1H-imidazol-5-ilo | R ³ = Br |
| ES/MS m/z: 390,12; 387,12 (pos. M + H), 388,26; 387,16 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,63 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,62 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,38 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (m, 2H) y 2,52 (s, 3H). | |

| | |
|---|--|
| E 63 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = piridin-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 348,25 (pos. M + H), 346,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,45 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,25 (m, 1H, J=1,8Hz), 7,13 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,72 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | |

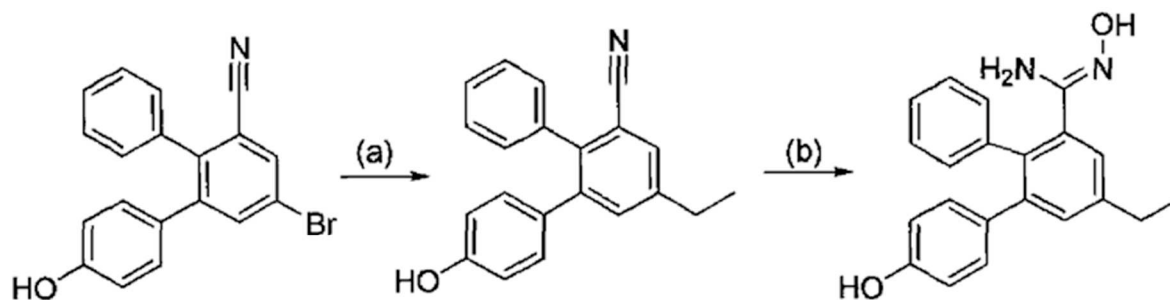
| | |
|--|---|
| E 64 | N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 2-metoxitiazol-4-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 384,2 (pos. M + H), 382,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,19 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,96 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,63 (t, 2H, J=7,3Hz), 1,66 (m, 2H) y 0,94 (t, 3H, J=7,5Hz). | |

| | |
|---|---|
| E 65 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = tiazol-5-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 348,25 (pos. M + H), 346,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,77 (d, 1H, J=0,6Hz), 7,55 (d, 1H, J=0,6Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,25 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,94 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,4Hz), 1,95 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, 7,5Hz). | |

| | |
|---|---|
| E 66 | N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = tiazol-2-ilo | R ³ = propilo |
| ES/MS m/z: 354,21 (pos. M + H), 352,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,69 (d, 1H, J=3,3Hz), 7,51 (d, 1H, J=3,3Hz), 7,36 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,29 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,96 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,95 (s, 3H), 1,73 (m, 2H) y 0,99 (t, 3H, 7,6Hz). | |

Ejemplo 67

10 5'-etil-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (E67)



(a) Ácido etilborónico, K₂CO₃, PdOAc₂, RuPhos, tolueno/ H₂O; (b) NH₂OH (ac), DMSO.

Esquema 11

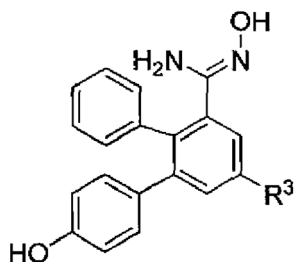
15 **Etapa (a):** se mezclaron 5'-bromo-4-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (14,0 mg, 0,04 mmol), obtenido análogo a la etapa (a-d) del ejemplo 1, ácido etilborónico (11,8 mg, 0,16 mmol), Pd(OAc)₂ (0,90 mg, 0,004 mmol), RuPhos (3,73 mg, 0,008 mmol) y K₂CO₃ (27,6 mg, 0,20 mmol) en tolueno/agua (0,55 ml, 10:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con

NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 6,30 mg de 5'-etil-4-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo.

5 **Etapas (b):** se mezclaron 5'-etil-4-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (5,70 mg, 0,02 mmol) e hidroxilamina (0,23 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 30 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 5,30 mg de 5'-etil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (**E67**). ES/MS m/z: 333,28 (M+H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,24 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,15-7,09 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,72 (c, 2H, J=7,6Hz) y 1,28 (t, 3H, J=7,6Hz). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

15 Ejemplos 68-71

Los ejemplos 68-71 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 67 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 67 anterior. Para los ejemplos 68-71, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

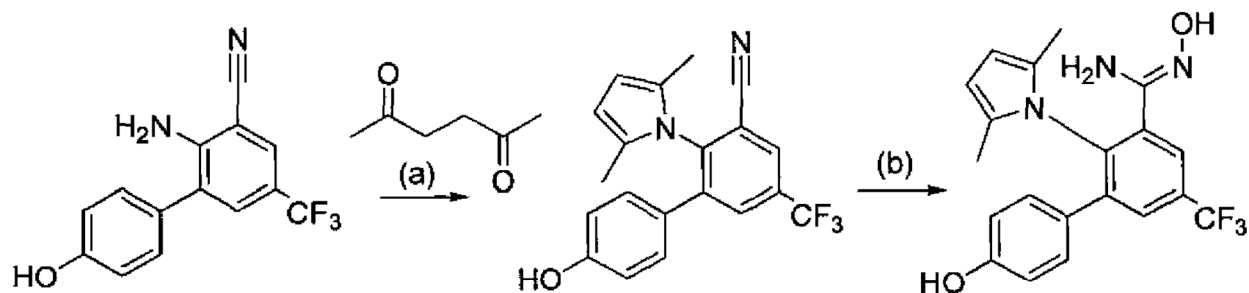


25

| | |
|---|--|
| E 68 | N',4-dihidroxi-5'-isobutil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ³ = isobutilo | |
| ES/MS m/z: 361,31 (pos. M + H), 359,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,24 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,20 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,57 (d, 2H, J=7,1Hz), 1,95 (m, 1H) y 0,97 (d, 6H, J=6,6Hz). | |
| E 69 | N',4-dihidroxi-5'-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ³ = (E)-prop-1-en-1-ilo | |
| ES/MS m/z: 345,29 (pos. M + H), 343,36 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,54 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,50 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,28-7,22 (m, 5H), 6,99 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,55 (m, 1H) y 2,03 (dd, 3H, J=6,4, 1,5Hz). | |
| E 70 | 5'-alil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ³ = alilo | |
| ES/MS m/z: 345,29 (pos. M + H), 343,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,27 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,24 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,06 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,09 (m, 1H) y 3,48 (d, 2H, J=6,8Hz). | |
| E 71 | 5'-butil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ³ = butilo | |
| ES/MS m/z: 361,31 (pos. M + H), 359,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,26 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,23 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,15-7,09 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H) y 0,96 (t, 3H, J=7,6Hz). | |

Ejemplo 72

2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E72)



Obtenido según el
procedimiento general III
etapa (a)

(a) AcOH; (b) NH₂OH (ac), DMSO/EtOH

Esquema 12

5

Etapa (a): se mezclaron 2-amino-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo (39 mg, 0,14 mmol) y hexan-2,5-diona (160 mg, 1,40 mmol) en AcOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 200 °C durante 60 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/isohexano (el 25-75 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 17 mg de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo.

10

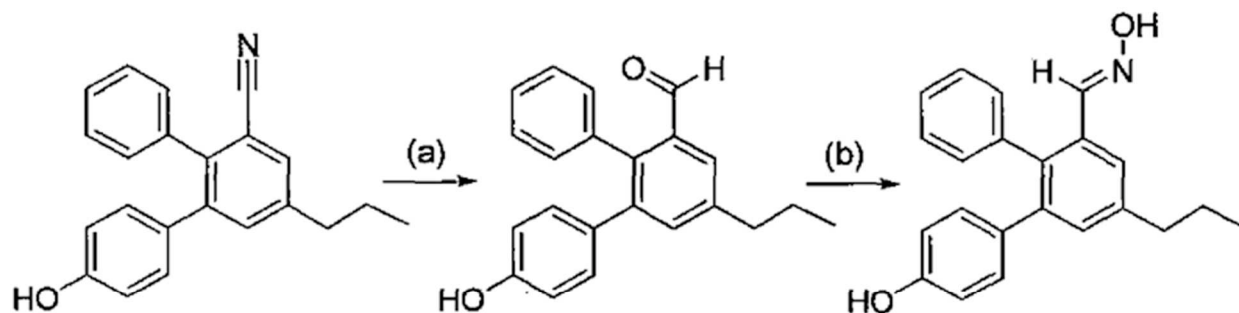
Etapa (b): se mezclaron 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-carbonitrilo (11 mg, 0,03 mmol) e hidroxilamina (0,38 ml, 16 M, ac.) en DMSO/MeOH (0,4 ml, 1:1). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 45 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 25-55 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 6,30 mg de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (**E72**). ES/MS m/z: 390,27 (M+H), 388,34 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,98 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,77 (s, 2H) y 1,85 (s, 6H).

15

20

Ejemplo 73

4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbaldehído oxima (E73)



Obtenido según el
procedimiento general III
etapa(a-c)

(a) DIBAL-H, DCM; (b) NH₂OH (ac), *i*-PrOH/DMSO

Esquema 13

25

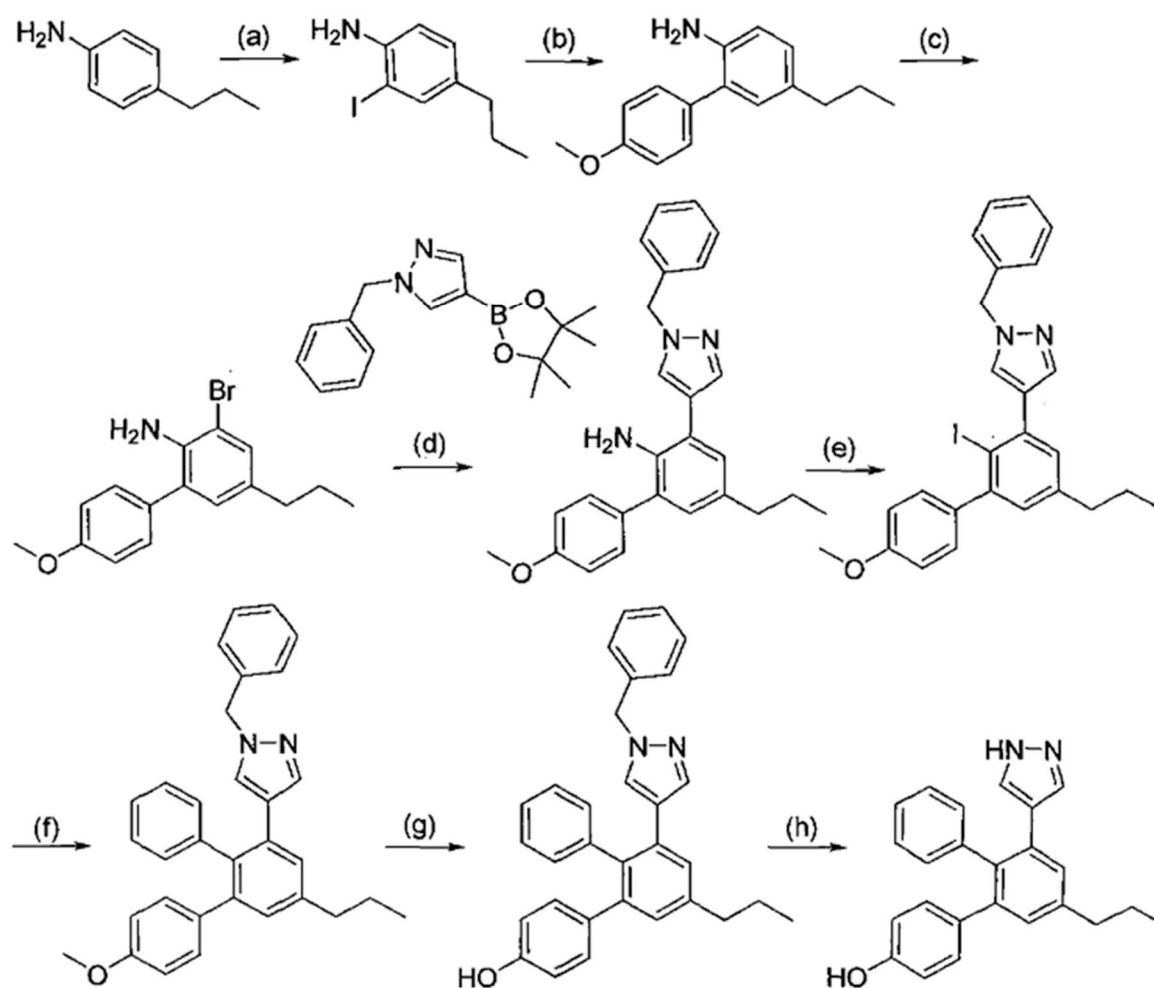
Etapa (a): se disolvió 4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml). Se

añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (90,7 mg, 0,64 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió HCl (2 M, ac.), se le permitió a la mezcla alcanzar temperatura ambiente y luego se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 18 mg de 4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida.

5 **Etapa (b):** se mezclaron 4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida (18 mg, 0,06 mmol) e hidroxilamina (0,35 ml, 16 M, ac.) en DMSO/i-PrOH (0,4 ml, 1:1). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 20 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 30-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 15 mg de 4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbaldehído oxima (**E73**). ES/MS m/z: 332,27 (M+H), 330,33 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,31-7,23 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz).

Ejemplo 74

15 5'-propil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol (**E74**)



(a) I₂, NaHCO₃, H₂O; (b) Ácido 4-metoxifenilborónico, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (c) NBS, DMF; (d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DME/H₂O; (e) CH₂I₂, nitrito de t-butilo, MeCN; (f) Ácido fenilborónico, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME/H₂O; (g) BBr₃, DCM; (h) Pd(OH)₂, ciclohexeno.

Esquema 14

20 **Etapa (a):** se enfrió una mezcla de 4-propilanilina (2.200 mg, 16,3 mmol) y NaHCO₃ (2.050 mg, 24,4mmol) en H₂O (30 ml) en un baño con hielo. Se añadió yodo (4.130 mg, 16,3 mmol) en porciones durante 20 min con un ligero enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se extrajo con EtOAc (3 X). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 4.100 mg de 2-yodo-4-propilanilina como un sólido pardusco.

Etapla (b): se mezclaron 2-yodo-4-propilánilina (2000 mg, 7,66 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (1.164 mg, 7,66 mmol), Pd(PPh₃)₄ (443 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (4234 mg, 30,64 mmol) en DMF/H₂O (30 ml, 1:1). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min y luego se calentó en microondas a 110 °C durante 40 min. Se añadió H₂O y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-10 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 1,17 mg de 4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina como un aceite amarillo.

Etapla (c): se disolvió 4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina (1.170 mg, 4,85 mmol) en DMF (12 ml) y se añadió en porciones NBS (863 mg, 4,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-5 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 840 mg de 3-bromo-4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina como un aceite naranja.

Etapla (d): se mezclaron 3-bromo-4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina (261 mg, 0,82 mmol), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (301 mg, 1,06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (94,2 mg, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (451 mg, 3,26 mmol) en DME/H₂O (12 ml, 1:1). La mezcla de reacción se puso a reflujo con N₂ durante 10 min y luego se calentó en microondas a 110 °C durante 2 h. Se añadió H₂O y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-40 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 294 mg de 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina como un aceite tostado.

Etapla (e): se disolvió 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4'-metoxi-5-propilbifenil-2-amina (290 mg, 0,73 mmol) en MeCN (4 ml). Se añadió CH₂I₂ (821 mg, 3,06 mmol) seguido por nitrito de t-butilo (188 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-10 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 178 mg de 1-bencil-4-(2-yodo-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-il)-1H-pirazol como un semisólido amarillento.

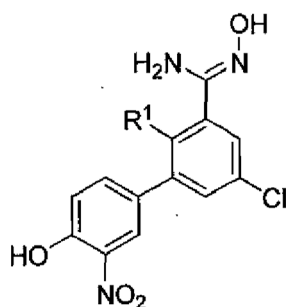
Etapla (f): se mezclaron 1-bencil-4-(2-yodo-4'-metoxi-5-propilbifenil-3-il)-1H-pirazol (25 mg, 0,05 mmol), ácido fenilborónico (7,79 mg, 0,06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5,68 mg, 0,005 mmol) y K₂CO₃ (27,2 mg, 0,20 mmol) en DME/H₂O (2,5 ml, 1:1). La mezcla de reacción se puso a reflujo con N₂ durante 10 min y luego se calentó en microondas a 130 °C durante 30 min. Se añadió H₂O y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 1-bencil-4-(4-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-il)-1H-pirazol como una mezcla en bruto.

Etapla (g): se disolvió 1-bencil-4-(4-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-il)-1H-pirazol (22,6 mg, 0,05 mmol) en DCM (4 ml) bajo nitrógeno y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió BBr₃ (0,25 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. Se añadió hielo para inactivar la reacción seguido por DCM. Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 13 mg de 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol como un sólido blanquecino.

Etapla (h): se disolvió 3'-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol (7,0 mg, 0,02 mmol) en EtOH (2 ml). Se añadió ciclohexeno (1 ml) seguido por Pd(OH)₂ (20 % en peso sobre carbono, 15 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 27 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se retiró el catalizador utilizando un filtro de PTFE y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-60 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 3,2 mg de 5'-propil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol (E74) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 355,28 (M+H), 353,32 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 7,40 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,17-7,14 (m, 3H), 7,10-7,08 (m, 3H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,75 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,4Hz).

Ejemplo 75

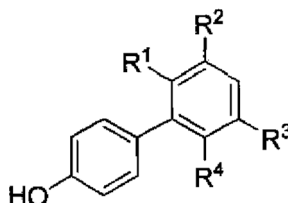
El ejemplo 75 se preparó utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 15 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 15 anterior. La identificación del compuesto del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



| | |
|--|--|
| E 75 | 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | |
| ES/MS m/z: 403,14 (pos. M + H), 401,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,93 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,61 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,58 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,46 (dd, 1H, J=8,8, 2,3Hz), 7,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 2,09 (s, 3H) y 1,88 (s, 3H). | |

Ejemplos 76-116

5 Los ejemplos 76-116 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar los ejemplos 1 y 15-18 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1 y 15-18 anteriores. Para los ejemplos 76-90, 92, 93, 96, 97, 100 y 102-116, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un
10 único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



| | | | | |
|---|---|---|---------------------|--------------------|
| E 76 | 5'-cloro-5''-fluoro-N',4'-dihidroxi-2''-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = H |
| ES/MS m/z: 371,18 (pos. M + H), 369,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,46 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,42 (d, 1, J=2,2Hz), 7,02-6,92 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,65 (m, 2H) y 1,83 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|--|---|---------------------|--------------------|
| E 77 | 5'-cloro-5''-fluoro-N',4'-dihidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = H |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,43 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,37 (d, 1, J=2,2Hz), 6,95-6,90 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,52 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---------------------|--------------------|
| E 78 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-metiltiofen-3-ilo | | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = H |
| ES/MS m/z: 359,2 (pos. M + H), 357,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,42 (d, 1, J=1,8Hz), 7,15 (t, 1H, J=2,5Hz), 6,96 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,67 (m, 2H) y 1,73 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|--|---|---------------------|--------------------|
| E 79 | 5'-cloro-N',4'-dihidroxi-2''-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = o-tolilo | | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = H |
| ES/MS m/z: 353,19 (pos. M + H), 351,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,46 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,41 (d, 1, J=2,2Hz), 7,16 (dd, 1H, J=7,3, 1,4Hz), 7,10 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,90 (m, 2H), 6,61 (m, 2H) y 1,87 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|--------------------|--------------------|
| E 80 | 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo | | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = H |
| ES/MS m/z: 339,25 (pos. M + H), 337,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,51 (dd, 1H, J=6,0, 3,1Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 3H), 2,02 (s, 3H) y 1,81 (d, 3H, J=1,1Hz). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------------|--|
| E 81 | 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1''-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 373,2 (pos. M + H), 371,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,51 (d, 1H, J=2,5Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,92 (m, 2H), 6,71-6,68 (m, 3H), 2,02 (s, 3H) y 1,81 (d, 3H, J=1,0Hz). | | | | |
| E 82 | 2''-cloro-5''-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 399,22 (pos. M + H), 397,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,35 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,24 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,21 (dd, 1H, J=8,9, 5,2Hz), 7,01 (dd, 1H, J=9,3, 5,2Hz), 6,98-6,93 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,73 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | |
| E 83 | 6'-cloro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = Cl | |
| ES/MS m/z: 381,24 (pos. M + H), 379,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,41 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 5H), 6,80 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 2,82 (t, 2H, J=7,7Hz), 1,73 (m, 2H) y 1,04 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | |
| E 84 | N',4-dihidroxi-5',6'-dipropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = propilo | |
| ES/MS m/z: 389,35 (pos. M + H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,30 (s, 1H), 7,05-6,99 (m, 5H), 6,79 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J=7,2Hz) y 0,73 (t, 3H, J=7,1Hz). | | | | |
| E 85 | N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-metiltiofen-2-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 325,25 (pos. M + H), 323,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,47-7,42 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,96 (m, 2H) y 6,70-6,66 (m, 3H) y 1,77 (s, 3H). | | | | |
| E 86 | 5'-bromo-6'-cloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Br | R ⁴ = Cl | |
| ES/MS m/z: 419,14 (pos. M + H), 417,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 5H), 6,83 (m, 2H) y 6,66 (m, 2H). | | | | |
| E 87 | 6'-cloro-N',4-dihidroxi-5'-fenil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = fenilo | R ⁴ = Cl | |
| ES/MS m/z: 415,25 (pos. M + H), 413,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,55-7,41 (m, 6H), 7,12-7,09 (m, 5H), 6,87 (m, 2H) y 6,65 (m, 2H). | | | | |
| E 88 | 6'-cloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = Cl | |
| ES/MS m/z: 339,27 (pos. M + H), 337,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,68 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,40 (m, 2H) y 6,94 (m, 2H). | | | | |
| E 89 | N',4-dihidroxi-6'-metil-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = metilo | |
| ES/MS m/z: 361,35 (pos. M + H), 359,37 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,27 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 5H), 6,74 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,67 (m, 2H) y 1,04 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | |
| E 90 | 5'',6''-difluoro-N',4-dihidroxi-2''-metil-5'-propil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 397,34 (pos. M + H), 395,45 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,37 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,96 (dd, 1H, J=8,6, 6,2Hz), 6,92-6,88 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|--------------------------|-------------------------|--|
| E 91 | 5",6'-difluoro-4-hidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 382,29 (pos. M + H), 380,38 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,50 (d, 1H, J=7,4Hz), 7,00 (dd, 1H, J=8,4, 5,9Hz), 6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J=9,6,2,7Hz), 6,82 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,2Hz). | | | | |
| E 92 | 4-hidroxi-6'-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbaldehído oxima | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = hidroxiiimino metilo | R ³ = propilo | R ⁴ = metilo | |
| ES/MS m/z: 346,33 (pos. M + H), 344,37 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,68 (m, 2H) y 1,05 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 93 | 5",6'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 413,29 (pos. M + H), 411,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,76-6,73 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,2Hz). | | | | |
| E 94 | 5",6'-difluoro-4-hidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 398,32 (pos. M + H), 396,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,47 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 1,71 (m, 2H) y 1,02 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | |
| E 95 | 6'-fluoro-4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 350,36 (pos. M + H), 348,41 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,71 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 96 | 6'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = o-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 379,29 (pos. M + H), 377,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,38 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,88 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,2Hz). | | | | |
| E 97 | 6-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-metiltiofen-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 385,25 (pos. M + H), 383,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,36 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,06 (d, 1H, J=3,2Hz), 6,92 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,70 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | | |
| E 98 | 6'-fluoro-4-hidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = o-tolilo | R ² = carbamoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 364,31 (pos. M + H), 362,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,55 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,10-6,99 (m, 4H), 6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,72 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,5Hz). | | | | |
| E 99 | 6-fluoro-4'-hidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 4-metiltiofen-3-ilo | R ² = carbamoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 415,11 (pos. M + H), 413,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,54 (d, 1H, J=7,5Hz), 7,08 (d, 1H, J=3,3Hz), 6,93 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,5Hz). | | | | |
| E 100 | 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-6-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 399,25 (pos. M + H), 397,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,42 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,89 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,71 (m, 2H) y 1,00 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 101 | 5'-cloro-5"-fluoro-4-hidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Cl | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 372,18 (pos. M + H), 370,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,49 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,40 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,96-6,92 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H, J=8,9, 4,4Hz), 6,79 (dd, 1H, J=8,8, 3,2Hz), 6,66 (m, 2H) y 3,54 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|---------------------|--|
| E 102 | 6'-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁴ = F | |
| ES/MS m/z: 365,36 (pos. M + H), 363,43 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J=7,5Hz), 7,13-7,06 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,4Hz). | | | | |
| E 103 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 353,26 (pos. M + H), 351,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44-7,36 (m, 3H), 6,92-6,88 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,63 (m, 2H) y 3,52 (s, 3H). | | | | |
| E 104 | N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 305,26 (pos. M + H), 303,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 5H), 6,85 (m, 2H) y 6,62 (m, 2H). | | | | |
| E 105 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 337,25 (pos. M + H), 335,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,47-7,40 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,64 (m, 2H) y 1,83 (s, 3H). | | | | |
| E 106 | N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-vinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 399,24 (pos. M + H), 397,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,77 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,23 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H, J=17,4, 11,1Hz), 5,48 (dd, 1H, J=17,4, 1,3Hz) y 4,99 (dd, 1H, J=11,1, 1,3Hz). | | | | |
| E 107 | 2"-etil-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-etilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 401,25 (pos. M + H), 399,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,76 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) y 0,92 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | |
| E 108 | 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 405,24 (pos. M + H), 403,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,76 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,70 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,11 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H, J=7,6, 1,1Hz), 6,96-6,92 (m, 3H), 6,68 (m, 2H) y 1,76 (d, 3H, J=2,2Hz). | | | | |
| E 109 | 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 421,2 (pos. M + H), 419,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,04 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,68 (m, 2H) y 3,59, 3,58 (dos s, 3H). | | | | |
| E 110 | 5',6'-dicloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁴ = Cl | |
| ES/MS m/z: 405,17 (pos. M + H), 403,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J=8,6, 6,1Hz), 7,05 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 3H) y 2,07 (s, 3H). | | | | |
| E 111 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 409,23 (pos. M + H), 407,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,73 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,3Hz), 6,97 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H) y 6,73 (m, 2H). | | | | |

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 112 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 437,22 (pos. M + H), 435,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,73 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,64 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,20 (dd, 1H, J=8,8, 2,8Hz), 7,04 (d, 1H, J=2,8Hz), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 6,68 (m, 2H) y 3,56 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 113 | 2"-etinil-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-etinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 397,23 (pos. M + H), 395,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,77 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,66 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,35 (dd, 1H, J=7,9, 1,2Hz), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,64 (m, 2H) y 3,47 (s, 1H). | | | | |

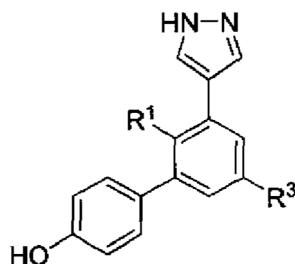
| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 114 | 3"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 425,18 (pos. M + H), 423,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,73 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,10 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,92 (m, 1H) y 6,74 (m, 2H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 115 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5'-bis(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 459,19 (pos. M + H), 457,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,84 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,59 (dd, 1H, J=8,7, 5,5Hz), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,97 (m, 2H) y 6,69 (m, 2H). | | | | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 116 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁴ = H | |
| ES/MS m/z: 439,19 (pos. M + H), 437,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,86 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,77-6,70 (m, 3H) y 3,77 (s, 3H). | | | | |

Ejemplos 117 y 118

Los ejemplos 117 y 118 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 74 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 74 anterior.



| | | | |
|--|--|--|--|
| E 117 | 5'-metil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-4-ol | | |
| R ¹ = fenilo | R ³ = metilo | | |
| ES/MS m/z: 327,33 (pos. M + H), 325,38 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,39 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,61 (m, 2H) y 2,42 (s, 3H). | | | |

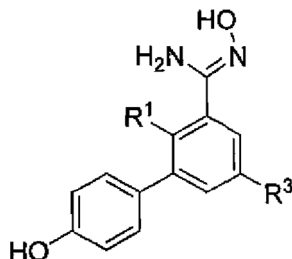
| | | | |
|---|--|--|--|
| E 118 | 3",5"-difluoro-5'-propil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-4-ol | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ³ = propilo | | |
| ES/MS m/z: 391,28 (pos. M + H), 389,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,39 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,24 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J=1,6Hz), 6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,64-6,60 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) y 1,01 (t, 3H, J=7,3Hz). | | | |

Ejemplos 119-121

Los ejemplos 119-121 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 67

anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 67 anterior. Para los ejemplos 119-121, la identificación de los compuestos del título mediante $^1\text{H-RMN}$ mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

5



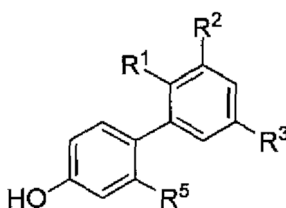
| | | | |
|---|---|--|-----------------------------|
| E 119 | N',4-dihidroxi-5'-fenil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | | | R ³ = fenilo |
| ES/MS m/z: 381,31 (pos. M + H), 379,41 (neg. M - H); $^1\text{H-RMN}$ (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,78 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (s, 5H), 6,94 (m, 2H) y 6,65 (m, 2H). | | | |
| E 120 | 5'-bencil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | | | R ³ = bencilo |
| ES/MS m/z: 395,31 (pos. M + H); $^1\text{H-RMN}$ (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,38-7,30 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,60 (m, 2H) y 4,06 (s, 2H). | | | |
| E 121 | N',4-dihidroxi-5'-fenetil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | | | R ³ = 2-fenitilo |
| ES/MS m/z: 409,3 (pos. M + H); $^1\text{H-RMN}$ (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,35-7,26 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,83 (m, 2H), 6,61 (m, 2H) y 3,00 (s, 4H). | | | |

10

Ejemplos 122-276

Los ejemplos 122-276 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar los ejemplos 1 y 15 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1 y 15 anteriores. Para los ejemplos 122-129, 132, 134-138, 140-159, 162-172, 174-178, 182-184, 186, 188, 190-198, 200-224, 226, 228-257, 259, 261, 263-267, 269-273 y 275, la identificación de los compuestos del título mediante $^1\text{H-RMN}$ mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

15



20

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 122 | 2,5''-difluoro-N',4-dihidroxi-2''-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 423,2 (pos. M + H), 421,4 (neg. M - H); $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 500 MHz): δ 7,79 (d, 1H, J=1,1Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,1Hz), 6,99 (dd, 1H, J=8,5, 5,9Hz), 6,94 (dd, 1H, J=9,6, 2,4Hz), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,42-6,37 (m, 2H) y 1,89 (s, 3H). | | | | |
| E 123 | 2,5''-difluoro-N',4-dihidroxi-2''-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 439,4 (pos. M + H), 437,3 (neg. M - H); $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,63 (d, 1H, J=1,5Hz), 6,91 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J=8,9, 3,2Hz), 6,80 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H, J=9,0, 4,3Hz), 6,41-6,37 (m, 2H) y 3,54 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 124 | 2-fluoro-N',4-dihidroxi-2''-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = o-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 405,2 (pos. M + H), 403,7 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 2H) y 1,94 (s, 3H). | | | | |
| E 125 | 2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 391,4 (pos. M + H), 389,5 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,77 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,19-7,13 (m, 5H), 6,82 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,43 (dd, 1H, J=8,5, 2,3Hz) y 6,34 (dd, 1H, J=11,6, 2,3Hz). | | | | |
| E 126 | 5''-cloro-2-fluoro-N',4-dihidroxi-2''-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 455,21 (pos. M + H), 453,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,79 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,18 (dd, 1H, J=8,7, 2,7Hz), 7,08 (d, 1H, J=2,7Hz), 6,89 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,80 (d, 1H, J=8,7Hz), 6,52-6,46 (m, 2H) y 3,56 (s, 3H). | | | | |
| E 127 | 2,3''-difluoro-N',4-dihidroxi-2''-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 439,25 (pos. M + H), 437,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,82 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,67 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,50-6,47 (m, 2H) y 3,68, 3,67 (dos s, 3H). | | | | |
| E 128 | 2,3'',5''-trifluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 427,22 (pos. M + H), 425,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,01 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,86 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,61 (m, 1H) y 6,50 (dd, 1H, J=11,6, 2,5Hz). | | | | |
| E 129 | 2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-vinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 417,28 (pos. M + H), 415,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,78 (t, 1H, J=8,7Hz), 6,44-6,37 (m, 3H), 5,50 (d, 1H, J=17,6Hz) y 5,02 (d, 1H, J=10,6Hz). | | | | |
| E 130 | 5''-cloro-2-fluoro-4-hidroxi-2''-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 440,23 (pos. M + H), 438,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,86 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,20 (dd, 1H, J=8,9, 2,5Hz), 7,09 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,91 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,83 (d, 1H, J=8,9Hz), 6,53 (dd, 1H, J=8,4, 2,4Hz), 6,49 (dd, 1H, J=11,6, 2,4Hz) y 3,57 (s, 3H). | | | | |
| E 131 | 2-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 2-vinilfenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 402,27 (pos. M + H), 400,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 3H), 5,52 (dd, 1H, J=1,3, 17,5Hz) y 5,04 (dd, 1H, J=1,3, 11,0Hz). | | | | |
| E 132 | 3''-cloro-2,5''-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 443,17 (pos. M + H), 441,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,09 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, J=8,4, 2,4Hz) y 6,49 (dd, 1H, J=11,6, 2,4Hz). | | | | |
| E 133 | 3''-cloro-2,5''-difluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 428,18 (pos. M + H), 426,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,86 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,75 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,13 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H, J=8,4, 2,4Hz) y 6,50 (dd, 1H, J=11,6, 2,4Hz). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 134 | 2"-etinil-2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-etinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 415,23 (pos. M + H), 413,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,83 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H) y 3,48 (s, 1H). | | | | |
| E 135 | 5'-cloro-3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 375,19 (pos. M + H), 373,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,43 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 1H) y 6,76-6,70 (m, 4H). | | | | |
| E 136 | 5'-cloro-3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,46 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,39 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 3,57 (d, 3H, J=2,8Hz). | | | | |
| E 137 | 5',5"-dicloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 403,14 (pos. M + H), 401,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,43 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,37 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,16 (dd, 1H, J=8,9, 2,6Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,6Hz), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8,9Hz), 6,66 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 138 | 3"-cloro-2-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 439,18 (pos. M + H), 437,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H, J=7,8, 1,3Hz), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,88 (t, 1H, J=8,5Hz), 6,51 (dd, 1H, J=8,3, 2,4Hz), 6,47 (dd, 1H, J=11,5, 2,4Hz) y 1,96 (s, 3H). | | | | |
| E 139 | 3"-cloro-2-fluoro-4-hidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-2-metilfenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 424,2 (pos. M + H), 422,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J=7,8, 1,6Hz), 7,11 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,53 (dd, 1H, J=8,5, 2,4Hz), 6,48 (dd, 1H, J=11,7, 2,4Hz) y 2,00 (s, 3H). | | | | |
| E 140 | N',4-dihidroxi-5'-metil-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-vinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 345,29 (pos. M + H), 343,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,42 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H, J=17,5, 10,6Hz), 5,45 (dd, 1H, J=17,5, 1,1Hz), 4,95 (dd, 1H, J=10,6, 1,1Hz) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 141 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 385,23 (pos. M + H), 383,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,36 (d, 1H, J=1,5Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,5Hz), 6,95-6,88 (m, 3H), 6,70-6,64 (m, 3H), 3,74 (s, 3H) y 2,43 (s, 3H). | | | | |
| E 142 | 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 356,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,55, 3,54 (dos s, 3H) y 2,41 (s, 3H). | | | | |
| E 143 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 365,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,25 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 3,52 (s, 3H) y 2,40 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 144 | 3"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J=1,5Hz), 6,89 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,69 (m, 2H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 145 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 365,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,18 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,07 (dd, 1H, J=8,2, 2,4Hz), 6,96 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) y 1,84 (s, 3H). | | | | |
| E 146 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 421,1 (pos. M + H), 418,6 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,76 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,24 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,14 (dd, 1H, J=8,2, 2,2Hz), 7,02 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,96 (m, 2H), 6,68 (m, 2H) y 1,85 (s, 3H). | | | | |
| E 147 | 3"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 421,1 (pos. M + H), 418,6 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,76 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,26 (dd, 1H, J=8,0, 1,2Hz), 7,17 (dd, 1H, J=7,6, 1,4Hz), 7,10 (t, 1H, J=7,9Hz), 6,93 (m, 2H), 6,67 (m, 2H) y 1,88 (s, 3H). | | | | |
| E 148 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 383,27 (pos. M + H), 381,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,25 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,17 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,13 (dd, 1H, J=8,4, 2,8Hz), 6,96 (d, 1H, J=2,8Hz), 6,89 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,63 (m, 2H), 3,54 (s, 3H) y 2,40 (s, 3H). | | | | |
| E 149 | 2"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,32 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 4H), 6,65 (m, 2H) y 2,43 (s, 3H). | | | | |
| E 150 | N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 317,2 (pos. M + H), 319,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,61 (m, 2H) y 2,40 (s, 3H). | | | | |
| E 151 | N',4-dihidroxi-3",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = m-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 333,2 (pos. M + H), 331,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J=7,8Hz), 6,88 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,40 (s, 3H) y 2,17 (s, 3H). | | | | |
| E 152 | 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-clorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,3 (pos. M + H), 351,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,25 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 2,41 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 153 | N',4-dihidroxi-3"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 349,4 (pos. M + H), 347,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (t, 1H, J=7,9Hz), 6,87 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 3,62 (s, 3H) y 2,40 (s, 3H). | | | | |
| E 154 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 391,24 (pos. M + H), 389,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,91 (m, 2H) y 6,69 (m, 2H). | | | | |
| E 155 | 4"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-clorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 407,2 (pos. M + H), 405,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,92 (m, 2H) y 6,69 (m, 2H). | | | | |
| E 156 | N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 403,21 (pos. M + H), 401,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,72 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,63 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,21 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J=7,3, 1,6Hz), 6,92 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,63 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 157 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 421,2 (pos. M + H), 419,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,63 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,04 (dd, 1H, J=8,4, 6,7Hz), 6,93 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 3H), 6,59 (m, 1H) y 3,56 (s, 3H). | | | | |
| E 158 | N',4-dihidroxi-2"-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-isopropilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 415,25 (pos. M + H), 413,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,77 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, J=6,8Hz) y 0,58 (d, 3H, J=6,8Hz). | | | | |
| E 159 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 392,23 (pos. M + H), 390,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) y 1,86 (s, 3H). | | | | |
| E 160 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 377,24 (pos. M + H), 375,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) y 1,86 (s, 3H). | | | | |
| E 161 | 3"-cloro-4-hidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-2-metilfenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 406,21 (pos. M + H), 404,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,81 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,29 (dd, 1H, J=7,9, 1,4Hz), 7,18 (dd, 1H, J=7,7, 1,4Hz), 7,13 (t, 1H, J=7,8Hz), 6,96 (m, 2H), 6,68 (m, 2H) y 1,92 (s, 3H). | | | | |
| E 162 | N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 401,25 (pos. M + H), 399,46 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,75 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,03 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, J=7,7Hz), 6,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H) y 1,82 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 163 | N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 417,28 (pos. M + H), 415,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,62 (d, 1H, J=1,7Hz), 7,01 (dd, 1H, J=8,4, 1,9Hz), 6,93 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,64 (m, 2H), 3,53 (s, 3H) y 2,14 (s, 3H). 2,22 (s, 3H) y 1,82 (s, 3H). | | | | |
| E 164 | 2"-cloro-N',4-dihidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 421,25 (pos. M + H), 419,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,67 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J=8,2, 1,8Hz), 6,98 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 2,23 (s, 3H). | | | | |
| E 165 | 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 323,25 (pos. M + H), 321,41 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,19-7,15 (m, 5H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,87 (m, 2H) y 6,63 (m, 2H). | | | | |
| E 166 | 5"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 387,21 (pos. M + H), 385,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,20-7,11 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J=2,7Hz), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8,9Hz), 6,65 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 167 | 3",5'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,28 (pos. M + H), 369,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,21 (dd, 1H, J=9,3, 3,0Hz), 7,15 (dd, 1H, J=9,5, 3,0Hz), 7,00 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,57, 3,56 (dos s, 3H). | | | | |
| E 168 | 3",5',5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 359,23 (pos. M + H), 357,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,20 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,82 (m, 1H) y 6,74-6,69 (m, 4H). | | | | |
| E 169 | 3"-cloro-5',5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 375,2 (pos. M + H), 373,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,22-7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,85 (m, 1H) y 6,71 (m, 2H). | | | | |
| E 170 | 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-vinilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 349,27 (pos. M + H), 347,45 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,44 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,23 (dd, 1H, J=9,2, 2,8Hz), 7,21-7,11 (m, 4H), 6,86 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 6,43 (dd, 1H, J=17,6, 11,1Hz), 5,46 (dd, 1H, J=17,6, 1,4Hz) y 4,98 (dd, 1H, J=11,1, 1,4Hz). | | | | |
| E 171 | 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 365,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,46 (d, 1H, J=2,6Hz), 7,39 (d, 1H, J=2,6Hz), 6,99 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 4H), 6,62 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) y 1,82 (s, 3H). | | | | |
| E 172 | N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 333,28 (pos. M + H), 331,34 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,47-7,38 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 4H), 6,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) y 1,82 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 173 | 2"-cloro-4-hidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-metilfenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 406,19 (pos. M + H), 404,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,85 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,16 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,10 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,06 (dd, 1H, J=8,1, 1,9Hz), 7,00 (m, 2H), 6,68 (m, 2H) y 2,23 (s, 3H). | | | | |
| E 174 | 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 421,2 (pos. M + H), 419,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 4H), 6,70 (m, 2H) y 2,20 (s, 3H). | | | | |
| E 175 | 2",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-diclorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 441,14 (pos. M + H), 439,19 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,81 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,70 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,32 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,00 (m, 2H) y 6,70 (m, 2H). | | | | |
| E 176 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,26 (pos. M + H), 351,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,50-7,43 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,08 (dd, 1H, J=8,2, 2,3Hz), 6,95 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,86 (m, 2H), 6,56 (m, 2H) y 1,81 (s, 3H). | | | | |
| E 177 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 369,22 (pos. M + H), 367,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,49-7,43 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H, J=8,9, 2,8Hz), 6,99 (d, 1H, J=2,8Hz), 6,86 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=8,9Hz), 6,57 (m, 2H) y 3,57 (s, 3H). | | | | |
| E 178 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 355,28 (pos. M + H), 353,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,26 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 4H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 179 | 3",5"-difluoro-4-hidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 340,25 (pos. M + H), 338,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73-6,68 (m, 4H) y 2,43 (s, 3H). | | | | |
| E 180 | 3"-cloro-4-hidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-metilfenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 406,22 (pos. M + H), 404,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98-6,94 (m, 4H), 6,72 (m, 2H) y 2,22 (s, 3H). | | | | |
| E 181 | 2",5"-dicloro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 2,5-diclorofenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 428,12 (pos. M + H), 426,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,89 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,75 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,02 (m, 2H) y 6,72 (m, 2H). | | | | |
| E 182 | 3",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-diclorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 441,14 (pos. M + H), 439,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,74 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,31 (t, 1H, J=1,9Hz), 7,14 (d, 2H, J=1,9Hz), 6,97 (m, 2H) y 6,74 (m, 2H). | | | | |
| E 183 | 3",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-diclorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,27 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J=2,1Hz), 7,06 (d, 2H, J=2,1Hz), 6,89 (m, 2H), 6,70 (m, 2H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 184 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 410,21 (pos. M + H), 408,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,83 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,73 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,08 (t, 1H, J=8,7Hz), 6,68 (dd, 1H, J=8,7, 2,3Hz), 6,54 (dd, 1H, J=11,8, 2,3Hz), 2,03 (s, 3H) y 1,90 (s, 3H). | | | | |
| E 185 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F | |
| ES/MS m/z: 395,22 (pos. M + H), 393,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,88 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,77 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,10 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,69 (dd, 1H, J=8,6, 2,4Hz), 6,55 (dd, 1H, J=11,8, 2,4Hz), 2,07 (s, 3H) y 1,92 (s, 3H). | | | | |
| E 186 | 3'',5''-difluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 341,23 (pos. M + H), 339,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,49-7,43 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 3H) y 6,62 (m, 2H). | | | | |
| E 187 | 3'',5''-difluoro-4'-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 326,24 (pos. M + H), 324,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 1H) y 6,76-6,69 (m, 4H). | | | | |
| E 188 | 3''-fluoro-N',4'-dihidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,26 (pos. M + H), 351,32 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,52-7,45 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 4H), 6,60 (m, 2H) y 3,57, 3,56 (dos s, 3H). | | | | |
| E 189 | 3''-fluoro-4'-hidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 338,27 (pos. M + H), 336,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,53 (dd, 1H; J=7,6, 1,5Hz), 7,46 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,41 (dd, 1H, J=7,6, 1,5Hz), 7,00 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,60, 3,59 (dos s, 3H). | | | | |
| E 190 | 2''-etil-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-etilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 333,32 (pos. M + H), 331,44 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,53-7,45 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) y 0,89 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | |
| E 191 | 4''-cloro-2''-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-cloro-2-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,31 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, J=8,1Hz), 7,05 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Hz), 6,07 (dd, 1H, J=9,4, 2,0Hz), 6,89 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 2,09 (s, 3H). | | | | |
| E 192 | 4''-cloro-3''-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-cloro-3-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,19 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,28-7,23 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H, J=10,6, 1,9Hz), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,67 (m, 2H) y 2,09 (s, 3H). | | | | |
| E 193 | N',4'-dihidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 335,28 (pos. M + H), 333,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,53-7,45 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) y 0,89 (t, 3H, J=7,6Hz). | | | | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 194 | 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 369,21 (pos. M + H), 367,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,43 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,18 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, J=7,4, 1,7Hz), 6,89 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,78 (m, 1H), 6,61 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 195 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4'-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,26 (pos. M + H), 351,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,42 (dd, 1H, J=7,3, 1,9Hz), 7,40 (t, 1H, J=7,3Hz), 7,34 (dd, 1H, J=7,3, 1,9Hz), 6,98 (t, 1H, J=7,8Hz), 6,88 (m, 2H), 6,64-6,60 (m, 3H), 6,54 (m, 1H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 196 | 5'-cloro-4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,42 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,99 (dd, 1H, J=8,5, 6,9Hz), 6,89 (m, 2H), 6,66-6,61 (m, 3H), 6,56 (m, 1H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 197 | 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3-cloro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 365,31 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H) y 2,17 (s, 3H). | | | | |
| E 198 | 2",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-diclorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 387,19 (pos. M + H), 385,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,33 (d, 1H, J=1,0Hz), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 2,43 (s, 3H). | | | | |
| E 199 | 3",5"-difluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 394,19 (pos. M + H), 392,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,81 (m, 2H) y 6,74 (m, 2H). | | | | |
| E 200 | N',4-dihidroxi-4",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = p-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 333,3 (pos. M + H), 331,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) y 2,25 (s, 3H). | | | | |
| E 201 | N',4-dihidroxi-2",4",5'-trimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 347,31 (pos. M + H), 345,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,27 (d, 1H, J=1 Hz), 7,20 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,01 (d, 1H, J=7,7Hz), 6,90-6,84 (m, 3H), 6,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) y 1,83 (s, 3H). | | | | |
| E 202 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 337,24 (pos. M + H), 335,37 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,23 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,64 (m, 2H) y 2,40 (s, 3H). | | | | |
| E 203 | 2",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 355,28 (pos. M + H), 353,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,65 (m, 2H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|--------------------|--------------------|--|
| E 204 | 5"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,16 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,22 (dd, 1H, J=9,0, 2,8Hz), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H, J=8,2, 2,4Hz), 6,98 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,92 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 1,84 (s, 3H). | | | | |
| E 205 | 5',5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,26 (pos. M + H), 369,19 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,18 (dd, 1H, J=9,0, 2,6Hz), 7,13 (dd, 1H, J=9,6, 2,9Hz), 6,94-6,89 (m, 3H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,53 (s, 3H). | | | | |
| E 206 | 2"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,23 (dd, 1H, J=9,1, 2,8Hz), 7,16 (dd, 1H, J=9,4, 2,8Hz), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H, J=8,2, 2,4Hz), 6,94 (m, 2H), 6,63 (m, 2H) y 2,21 (s, 3H). | | | | |
| E 207 | 2",5"-dicloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-diclorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 391,18; 393,20 (pos. M + H), 389,07; 391,10 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,29-7,17 (m, 5H), 6,96 (m, 2H) y 6,67 (m, 2H). | | | | |
| E 208 | 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,26 (pos. M + H), 351,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,19-7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J=9,5, 2,6Hz), 6,96 (dd, 1H, J=7,5, 1,7Hz), 6,89 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,77 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,61 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 209 | 4",5'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,26 (pos. M + H), 369,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,17 (dd, 1H, J=9,3, 3,0Hz), 7,12 (dd, 1H, J=9,5, 2,7Hz), 6,97 (dd, 1H, J=8,4, 6,9Hz), 6,89 (m, 2H), 6,65-6,61 (m, 3H), 6,55 (m, 1H) y 3,55 (s, 3H). | | | | |
| E 210 | 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 351,3 (pos. M + H), 349,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,21 (dd, 1H, J=9,3, 2,9Hz), 7,16 (dd, 1H, J=9,8, 2,9Hz), 6,98 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 4H), 6,62 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) y 1,81 (s, 3H). | | | | |
| E 211 | 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = F | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,32 (pos. M + H), 365,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,16 (dd, 1H, J=9,3, 2,7Hz), 7,10 (dd, 1H, J=9,6, 2,7Hz), 6,98 (dd, 1H, J=8,3, 2,1Hz), 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,71 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,61 (m, 2H), 3,53 (s, 3H) y 2,13 (s, 3H). | | | | |
| E 212 | N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = H | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 349,4 (pos. M + H), 347,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,50-7,42 (m, 3H), 7,01 (dd, 1H, J=8,7, 2,3Hz), 6,86 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,74 (d, 1H, J=8,7Hz), 6,54 (m, 2H), 3,56 (s, 3H) y 2,14 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------|--|
| E 213 | N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 363,33 (pos. M + H), 361,36 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H, J=8,1, 2,0Hz), 6,88 (m, 2H), 6,76 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,69 (d, 1H, J=8,1Hz), 6,59 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) y 2,12 (s, 3H). | | | | |
| E 214 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,3 (pos. M + H), 365,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 3H), 6,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H) y 2,39 (s, 3H). | | | | |
| E 215 | 2"-cloro-N',4-dihidroxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 367,25 (pos. M + H), 365,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H, J=8,1, 2,2Hz), 6,92 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) y 2,20 (s, 3H). | | | | |
| E 216 | N',4-dihidroxi-5'-metil-2"-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-(trifluorometoxi)fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 403,21 (pos. M + H), 401,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,61 (m, 2H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 217 | N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 349,27 (pos. M + H), 347,33 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,24 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H, J=7,4, 1,7Hz), 6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J=8,1, 0,5Hz), 6,76 (m, 1H), 6,59 (m, 2H), 3,54 (s, 3H) y 2,39 (s, 3H). | | | | |
| E 218 | 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = metoxilo | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,24 (pos. M + H), 369,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (m, J = 2,9 Hz, 1H), 6,71-6,64 (m, 4H), 3,90 (s, 3H). | | | | |
| E 219 | 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5"-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = metoxilo | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 383,23 (pos. M + H), 381,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 4H), 6,76 (dd, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,2, 9,1 Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). | | | | |
| E 220 | 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 368,23 (pos. M + H), 366,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,83 (d, 1H, J=3,0Hz), 7,28 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 3,59 (s, 3H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 221 | N',4'-dihidroxi-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 334,23 (pos. M + H), 332,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,23 (dd, 1H, J=4,8, 1,7Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6, 1,7Hz), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H, J=7,6, 5,0Hz), 6,86 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 2,43 (s, 3H) y 2,08 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 222 | N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 350,25 (pos. M + H), 348,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,95 (dd, 1H, J=5,1, 1,9Hz), 7,30 (dd, 1H, J=6,9, 1,9Hz), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H, J=7,3, 5,1Hz), 6,62 (m, 2H), 3,63 (s, 3H) y 2,41 (s, 3H). | | | | |
| E 223 | 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 354,5 (pos. M + H), 352,6 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). | | | | |
| E 224 | N',4-dihidroxi-5'-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = metoxilo | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 335,28 (pos. M + H), 333,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). | | | | |
| E 225 | 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-4'-hidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 339,2 (pos. M + H), 337,29 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,39 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) y 2,02 (s, 3H). | | | | |
| E 226 | 5-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 388,17 (pos. M + H), 386,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 3,0, 8,5 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,69 (m, 2H) y 3,60 (s, 3H). | | | | |
| E 227 | 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-4'-hidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 368,23 (pos. M + H), 366,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 3,59 (s, 3H) y 2,42 (s, 3H). | | | | |
| E 228 | 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 408,18 (pos. M + H), 406,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). | | | | |
| E 229 | 5-cloro-2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 374,18 (pos. M + H), 372,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). | | | | |
| E 230 | 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 405,24 (pos. M + H), 403,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 2,7, 10,1 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 1,88 (s, 3H). | | | | |
| E 231 | 2",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 409,17 (pos. M + H), 407,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (m, J = 4,7 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,70 (m, 2H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|
| E 232 | N',4'-dihidroxi-2-(4-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = 4-metilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 388,17 (pos. M + H), 386,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,67 (m, 2H) y 1,89 (s, 3H). | | | |
| E 233 | 2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 402,16 (pos. M + H), 400,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 2,22 (s, 3H) y 1,99 (s, 3H). | | | |
| E 234 | 2"-cloro-4"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2-cloro-4-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 425,11 (pos. M + H), 423,16 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 6,1, 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,61 (m, 2H). | | | |
| E 235 | 4",5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 4,5-difluoro-2-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 423,15 (pos. M + H), 421,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 11,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 11,6 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 1,94 (s, 3H). | | | |
| E 236 | 2",5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 409,16 (pos. M + H), 407,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (m, 2H). | | | |
| E 237 | N',4'-dihidroxi-2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = piridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 374,18 (pos. M + H), 372,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,37 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,69 (m, 2H). | | | |
| E 238 | 2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 415,18 (pos. M + H), 413,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 0,8, 7,3 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,11 (c, J = 8,9 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,02 (m, 1H). | | | |
| E 239 | 2-(benzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = benzofuran-7-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 413,15 (pos. M + H), 411,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 1,0, 7,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H). | | | |
| E 240 | N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-indol-7-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = 1-metil-1H-indol-7-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 426,16 (pos. M + H), 424,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,3, 7,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,3, 7,2 Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 3H), 6,51 (m, 2H), 6,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H). | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 241 | 2"-cloro-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 425,11 (pos. M + H), 423,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 5,1, 8,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 3,1, 9,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 3,1, 8,5 Hz, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,70 (m, 2H). | | | | |
| E 242 | 5"-cloro-2"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 425,11 (pos. M + H), 423,15 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 3H), 6,72 (m, 2H). | | | | |
| E 243 | 2-(4-fluorobenzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-fluorobenzofuran-7-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 431,13 (pos. M + H), 429,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 5,2, 8,2 Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 4H), 6,83 (m, 2H). | | | | |
| E 244 | 3",4"-difluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 409,4 (pos. M + H), 407,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,65 (m, 2H). | | | | |
| E 245 | 5"-cloro-2",4"-difluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 375,2 (pos. M + H), 373,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,62 (m, 2H). | | | | |
| E 246 | 5"-cloro-2",4"-difluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 375,2 (pos. M + H), 373,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 4H), 6,62 (m, 2H). | | | | |
| E 247 | 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 417,14 (pos. M + H), 415,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 5H), 5,80 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H). | | | | |
| E 248 | 3",4",5"-trifluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,4,5-trifluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 427,1 (pos. M + H), 425 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,92-6,85 (m, 4H), 6,69 (m, 2H). | | | | |
| E 249 | 5"-cloro-3",4"-difluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 375,2 (pos. M + H), 373 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 3H), 6,62 (m, 2H). | | | | |
| E 250 | 5"-cloro-3",4",5"-trifluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,4,5-trifluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 393,2 (pos. M + H), 391,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,66 (m, 2H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 251 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 4-metilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 354,2 (pos. M + H), 391,3; ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 1,92 (s, 3H). | | | | |
| E 252 | 5',5"-dicloro-2"-fluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 391,07 (pos. M + H), 389,07 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 3H), 6,60 (m, 2H). | | | | |
| E 253 | 2",5'-dicloro-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-cloro-5-fluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 391,07 (pos. M + H), 389,07 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,59 (m, 2H). | | | | |
| E 254 | 5'-cloro-2"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-fluoro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,11 (pos. M + H), 369,13 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,78 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). | | | | |
| E 255 | 5'-cloro-2"-fluoro-N',4'-dihidroxi-4"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-fluoro-4-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 371,13 (pos. M + H), 369,14 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 3H), 6,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). | | | | |
| E 256 | 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 422,14 (pos. M + H), 420,13 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,0, 7,9 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 4,62 (s, ancho, 2H) y 3,68 (s, 3H). | | | | |
| E 257 | 5'-cloro-N',4'-dihidroxi-2",4"-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 399,13 (pos. M + H), 397,12 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,42 (s, 2H), 6,87-6,85 (m, 3H), 6,56 (m, 2H), 6,39-6,37 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 3H). | | | | |
| E 258 | 5'-cloro-4-hidroxi-2",4"-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo | | | |
| R ¹ = 2,4-dimetoxifenilo | R ² = CN | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 366,13 (pos. M + H), 364,16 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). | | | | |
| E 259 | 5-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 404,07 (pos. M + H), 402,12 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 3,65 (s, 3H). | | | | |
| E 260 | 5-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 389,05 (pos. M + H), 387,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,69 (s, 3H). | | | | |

ES 2 751 110 T3

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 261 | 5-cloro-2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 368,13 (pos. M + H), 366,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (c, J = 2,3 Hz, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). | | | | |
| E 262 | 5-cloro-2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 2,5-dimetilpiridin-3-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 353,12 (pos. M + H), 351,14 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). | | | | |
| E 263 | 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-cloro-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 383,07 (pos. M + H), 381,11 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,47 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,72-6,59 (m, 5H), 5,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 1,1 Hz, 1H). | | | | |
| E 264 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = naftalen-2-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 389,11 (pos. M + H), 387,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,75 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,50 (m, 2H). | | | | |
| E 265 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(isoquinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = isoquinolin-6-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 390,09 (pos. M + H), 388,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 6,85 (dd, 2H), 6,51 (dd, 2H). | | | | |
| E 266 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = quinolin-6-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 390,09 (pos. M + H), 388,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,77 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,52 (m, 2H). | | | | |
| E 267 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 393,16 (pos. M + H), 391,07 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). | | | | |
| E 268 | 5-cloro-4'-hidroxi-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 378,13 (pos. M + H), 376,09 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). | | | | |
| E 269 | 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 438,1 (pos. M + H), 436,07 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 8,00 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 3,69 (s, 3H). | | | | |
| E 270 | 2'-fluoro-N',4-dihidroxi-5''-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2'',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-fluoro-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxiil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 405,14 (pos. M + H), 403,12 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|---------------------|--------------------|--|
| E 271 | 5-cloro-2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 6-cloro-2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 404,06 (pos. M + H), 402,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,65 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|---------------------|--------------------|--|
| E 272 | 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 384,15 (pos. M + H), 382,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|--|---------------------|--------------------|--|
| E 273 | 5-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = ciclopent-1-en-1-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 329,16 (pos. M + H), 327,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,73 (m, 2H). | | | | |

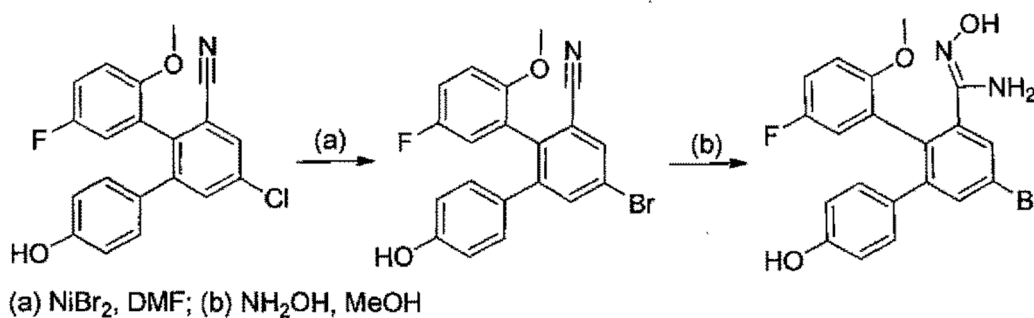
| | | | | |
|--|---|---------------------|--------------------|--|
| E 274 | 5-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = ciclopent-1-en-1-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 314,12 (pos. M + H), 312,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 5,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 275 | 2-(ciclopent-1-en-1-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = ciclopent-1-en-1-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 363,17 (pos. M + H), 361,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). | | | | |

| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 276 | 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida | | | |
| R ¹ = ciclopent-1-en-1-ilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| ES/MS m/z: 348,18 (pos. M + H), 346,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). | | | | |

Ejemplo 277

5'-bromo-5''-fluoro-N',4-dihidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (E 277)



Esquema 15

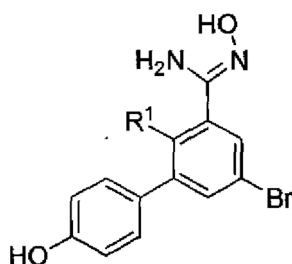
Etapa (a): se mezclaron 5'-cloro-5''-fluoro-4-hidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (15,0 mg, 0,04 mmol), obtenido análogo a la etapa (a)-(c) del ejemplo 15, y NiBr₂ (18,4 mg, 0,08 mmol) en DMF seco bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 25 min en microondas. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió HCl (1 M), la mezcla se extrajo con EtOAc y DCM y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 8,0 mg de 5'-bromo-5''-fluoro-4-hidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo.

Etapa (b): se mezclaron 5'-bromo-5''-fluoro-4-hidroxi-2''-metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (8,0 mg, 0,02 mmol) e hidroxilamina (0,25 ml, 16 M, ac.) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 5-

50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 2,0 mg de 5'-bromo-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida (E277). ES/MS m/z: 431,16 (M+H), 431,21 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): 7,57 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,51 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,95-6,90 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,53 (s, 3H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 278-283

Los ejemplos 278-283 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 277 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 15 y 277 anteriores. Para los ejemplos 278-283, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



| | |
|--------------|--|
| E 278 | 5'-bromo-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 5-fluoro-2-metilfenilo |
| | ES/MS m/z: 417,14 (pos. M + H), 415,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,60 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,01-6,92 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 6,65 (m, 2H) y 1,83 (s, 3H). |

| | |
|--------------|---|
| E 279 | 5'-bromo-3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 3-fluoro-2-metoxifenilo |
| | ES/MS m/z: 431,18; 433,16; 435,21 (pos. M + H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,60 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,54 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,00 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 3,58, 3,57 (dos s, 3H). |

| | |
|--------------|--|
| E 280 | 5'-bromo-N',4-dihidroxi-2"-5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 2,5-dimetilfenilo |
| | ES/MS m/z: 411,19; 413,17 (pos. M + H), 409,24; 411,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,60 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,54 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,99 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 4H), 6,62 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) y 1,82 (s, 3H). |

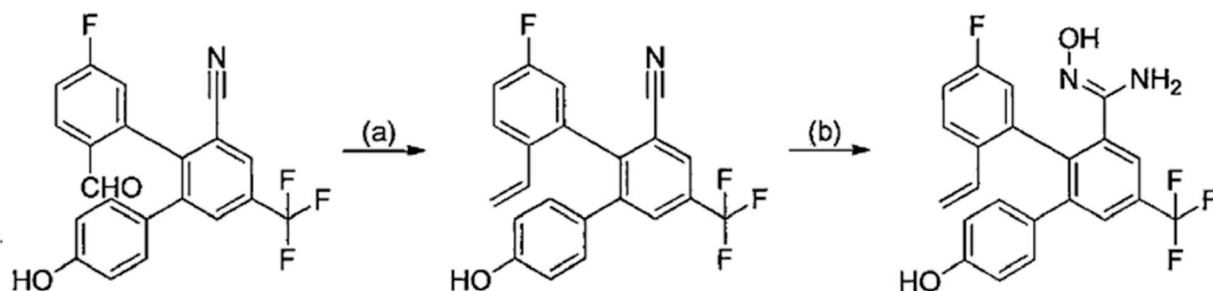
| | |
|--------------|--|
| E 281 | 5'-bromo-N',4-dihidroxi-5"-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 5-metoxi-2-metilfenilo |
| | ES/MS m/z: 427,16; 429,17 (pos. M + H), 425,23; 427,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,48 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,98 (dd, 1H, J=8,5, 2,1Hz), 6,90 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,71 (d, 1H, J=8,5Hz), 6,62 (m, 2H), 3,52 (s, 3H) y 2,13 (s, 3H). |

| | |
|--------------|---|
| E 282 | 5'-bromo-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 3-metoxifenilo |
| | ES/MS m/z: 413,15; 415,18 (pos. M + H), 411,21; 413,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,58 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,50 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,18 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H, J=7,6, 1,5Hz), 6,89 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,78 (m, 1H), 6,61 (m, 2H) y 3,55 (s, 3H). |

| | |
|--------------|---|
| E 283 | 5'-bromo-4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| | R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo |
| | ES/MS m/z: 431,14; 433,15 (pos. M + H), 429,25; 431,39 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,57 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,50 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,99 (dd, 1H, J=8,4, 6,9Hz), 6,89 (m, 2H), 6,66-6,61 (m, 3H), 6,56 (m, 1H) y 3,55 (s, 3H). |

Ejemplo 284

5''-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (E 284)



(a) Bromuro de metiltrifenilfosfonio , 2-metilpropan-2-olato de litio , THF; (b) NH₂OH, DMSO

5

Esquema 16

Etapa (a): se mezclaron bromuro de metiltrifenilfosfona (125 mg, 0,35 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de litio (25,6 mg, 0,35 mmol) en THF (4 ml) bajo N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 5''-fluoro-2''-formil-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (15,0 mg, 0,04 mmol), obtenido análogo a la etapa (a)-(c) del ejemplo 15, a 0 °C. Después, se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 h. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadieron H₂O y HCl (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando MeOH/DCM (el 1-2 % de MeOH) como fase móvil. Se obtuvieron 4,0 mg de 5''-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo.

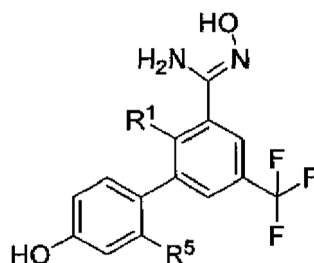
Etapa (b): se mezclaron 5''-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carbonitrilo (4,0 mg, 0,01 mmol) e hidroxilamina (0,15 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 15-40 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 2,3 mg de 5''-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (**E284**). ES/MS m/z: 417,21 (M+H), 415,28 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,48 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,98 (dd, 1H, J=8,5, 2,1Hz), 6,90 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J=2,1Hz), 6,71 (d, 1H, J=8,5Hz), 6,62 (m, 2H), 3,52 (s, 3H) y 2,13 (s, 3H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

25

Ejemplos 285 y 286

Los ejemplos 285 y 286 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 284 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 15 y 284 anteriores. Para los ejemplos 285 y 286, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

35

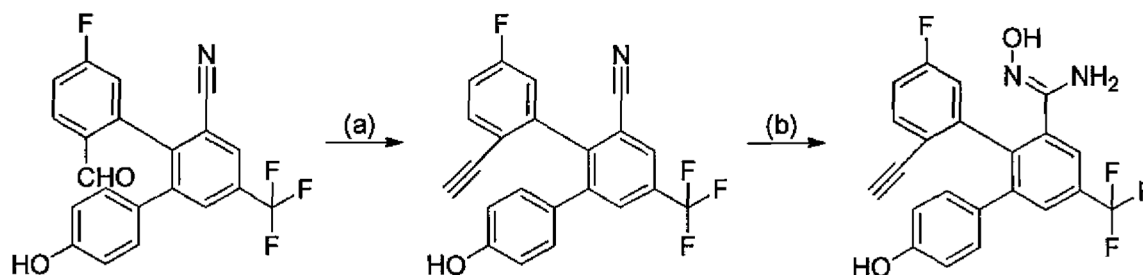


| | | |
|---|---|--------------------|
| E 285 | 2,5''-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2''-vinil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | |
| | R ¹ = 5-fluoro-2-vinilfenilo | R ⁵ = F |
| ES/MS m/z: 435,2 (pos. M + H), 433,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,84 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,46 (dd, 1H, J=9,4, 5,8Hz), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,85 (t, 1H, J=9,2Hz), 6,48-6,44 (m, 2H), 6,32 (dd, 1H, J=17,7, 11,2Hz), 5,44 (dd, 1H, J=17,7, 1,0Hz) y 4,99 (dd, 1H, J=11,1, 1,0Hz). | | |

| | |
|--|---|
| E 286 | 5"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida |
| R ¹ = 5-cloro-2-vinilfenilo | R ⁵ = H |
| ES/MS m/z: 433,23 (pos. M + H), 431,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,77 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,46 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H, J=17,5, 11,0Hz), 5,50 (dd, 1H, J=17,5, 0,8Hz) y 5,03 (dd, 1H, J=11,0, 0,8Hz). | |

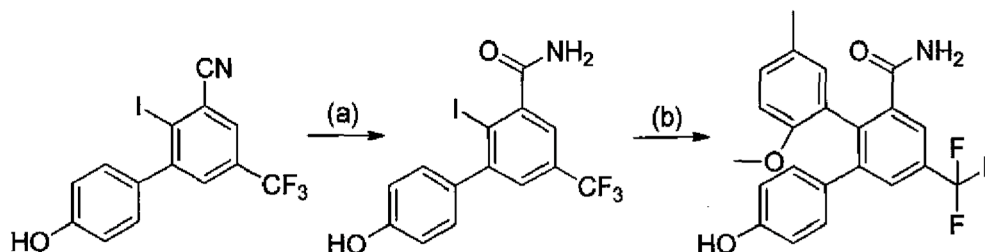
Ejemplo 287**2"-etnil-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida (E 287)**

5

(a) (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo, K₂CO₃, MeOH; (b) NH₂OH, DMSO**Esquema 17**

Etapa (a): se mezclaron 5"-fluoro-2"-formil-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (8,0 mg, 0,02 mmol), obtenido análogo a la etapa (a)-(c) del ejemplo 15, y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (99,7 mg, 0,52 mmol) en MeOH (1 ml). Se añadió K₂CO₃ (66,0 mg, 0,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Se añadió NH₄Cl (ac.), la mezcla se extrajo con EtOAc y se filtró a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-80 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 5,0 mg de 2"-etnil-5"-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo.

Etapa (b): se mezclaron 2"-etnil-5"-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (5,0 mg, 0,01 mmol) e hidroxilamina (0,15 ml, 16 M, ac.) en DMSO (0,45 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 15-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 5,21 mg de 2"-etnil-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida (E287). ES/MS m/z: 415,23 (M+H), 413,29 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): 7,78 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,38 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 4H), 6,68 (m, 2H) y 3,44 (s, 1H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplo 288**4-hidroxi-2"-metoxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida (E 288)**(a) NaOH, H₂O₂, MeOH; (b) ácido (2-metoxi-5-metilfenil)borónico, PdCl₂(PPh₃)₂, K₂CO₃, DME/EtOH/H₂O**Esquema 18**

Etapa (a): se mezclaron 4'-hidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (100 mg, 0,26 mmol), obtenido

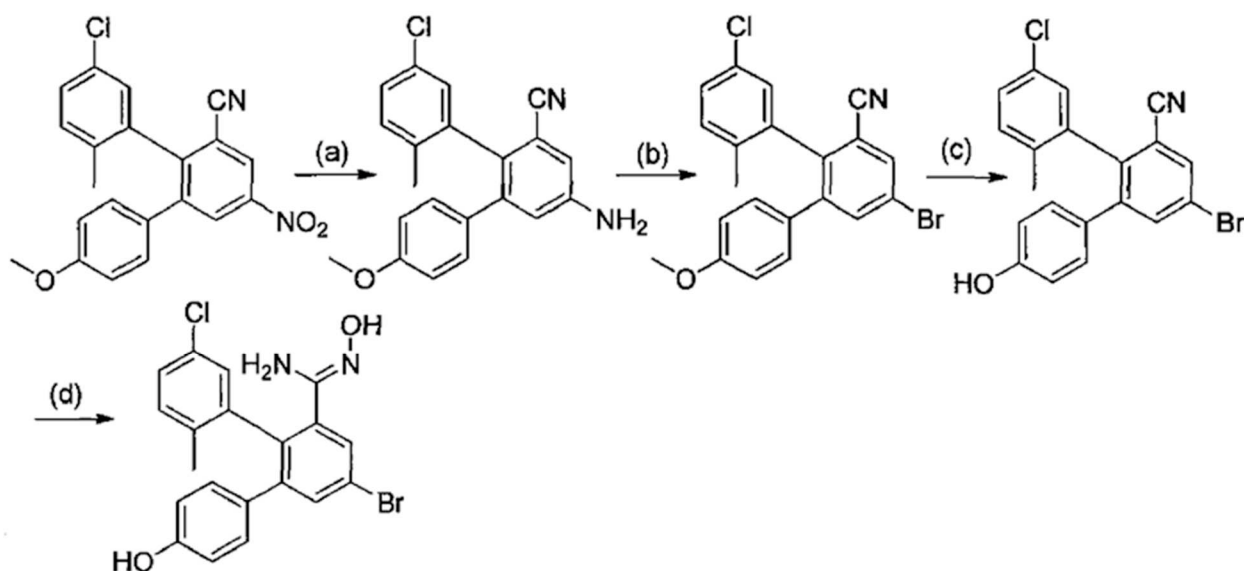
30

análogo a la etapa (a) y (b) del ejemplo 15, NaOH (1 M, 5,14 ml) y peróxido de hidrógeno (12 M, 0,43 ml) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl (1 M) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. Se obtuvieron 407 mg de 4'-hidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

Etapa (b): se mezclaron 4'-hidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (20 mg, 0,05 mmol), ácido (2-metoxi-5-metilfenil)borónico (16,3 mg, 0,10 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,45 mg, 0,005 mmol) y K₂CO₃ (20,3 mg, 0,15 mmol) en DME/EtOH/H₂O (1 ml, 4:1:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 0-20 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 7,6 mg de 4-hidroxi-2"-metoxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida (E288). ES/MS m/z: 402,2 (M+H), 400,4 (M-H); ¹H-RMN (MeOD, 500 MHz): 7,73 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,64 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,74 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,57 (m, 2H), 3,54 (s, 3H) y 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 289

5'-bromo-5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida (E289)



(a) SnCl₂ · (H₂O)₂ EtOH; (b) CuBr₂, nitrito de t-butilo, MeCN; (c) BBr₃, DCM; (d) NH₂OH (ac), MeOH

Esquema 19

Etapa (a): se mezclaron 5"-cloro-4-metoxi-2"-metil-5'-nitro-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (50,0 mg, 0,13 mmol), obtenido análogo a la etapa (a), (b), (d) del ejemplo 1, y SnCl₂·(H₂O)₂ (149 mg, 0,66 mmol) en EtOH (6,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió sílice y se concentró el disolvente. La mezcla en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (1:1) como fase móvil. Se obtuvieron 40 mg de 5'-amino-5"-cloro-4-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo.

Etapa (b): se mezclaron 5'-amino-5"-cloro-4-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (48,0 mg, 0,14 mmol) y CuBr₂ (61,5 mg, 0,28 mmol) en MeCN (1,7 ml). Se añadió nitrito de t-butilo (21,3 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se filtró a través de sílice utilizando EtOAc/n-heptano (1:1) como fase móvil. Se obtuvo 5'-bromo-5"-cloro-4-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo en rendimiento cuantitativo.

Etapa (c): se disolvió 5'-bromo-5"-cloro-4-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (56,8 mg, 0,14 mmol) en DCM (1,7 ml) bajo nitrógeno. Se añadió BBr₃ (0,69 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron DCM y HCl (1 M) y se separaron las fases utilizando un separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 50 mg de 5'-bromo-5"-cloro-4-hidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo.

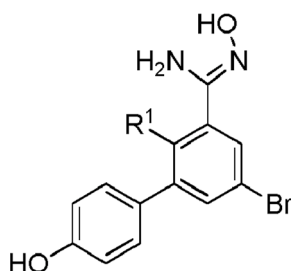
Etapa (d): se mezclaron 5'-bromo-5"-cloro-4-hidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo (50 mg, 0,12 mmol) e hidroxilamina (0,4 ml, 16 M, ac.) en MeOH (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el

5-40 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 15,8 mg de 5'-bromo-5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida (E289). ES/MS m/z: 433,16; 435,19 (M+H), 431,06 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): 7,61 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,20 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,10 (dd, 1H, J=8,3, 2,2Hz), 6,99 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,92 (m, 2H), 6,66 (m, 2H) y 1,85 (s, 3H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 290-296

10 Los ejemplos 290-296 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar el ejemplo 289 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1 y 289 anteriores. Para los ejemplos 290-296, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

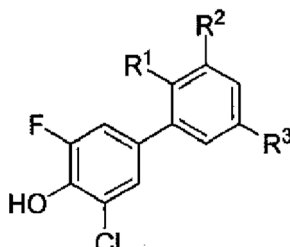
15



| | |
|--|---|
| E 290 | 5'-bromo-3"-5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 3,5-difluorofenilo |
| ES/MS m/z: 419,19 (pos. M + H), 419,06 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,59 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,57 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H) y 6,76-6,70 (m, 4H). | |
| E 291 | 5'-bromo-3"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 3-cloro-5-fluorofenilo |
| ES/MS m/z: 437,15; 439,16 (pos. M + H), 435; 437,10 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,59 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,58 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,06 (m, 1H), 6,97 (s a, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J=9,0Hz) y 6,71 (m, 2H). | |
| E 292 | 5'-bromo-2"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 2-cloro-5-fluorofenilo |
| ES/MS m/z: 437,15; 439,15 (pos. M + H), 435,05; 437,00 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,66 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,57 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,24 (dd, 1H, J=8,8, 5,2Hz), 7,05 (dd, 1H, J=9,2, 2,9Hz), 7,02-6,95 (m, 3H) y 6,67 (m, 2H). | |
| E 293 | 5'-bromo-4"-cloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 4-clorofenilo |
| ES/MS m/z: 419,17; 421,14 (pos. M + H), 417,06; 419,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,29 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J=2,5Hz), 7,01-6,98 (m, 3H) y 6,77 (m, 2H). | |
| E 294 | 5'-bromo-2"-5"-dicloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 2,5-diclorofenilo |
| ES/MS m/z: 453,11 (pos. M + H), 451,04 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,67 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,57 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,27 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,96 (m, 2H) y 6,68 (m, 2H). | |
| E 295 | 5'-bromo-2"-cloro-N',4-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 2-cloro-5-metilfenilo |
| ES/MS m/z: 433,09 (pos. M + H), 431,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,63 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,54 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H, J=8,1, 1,6Hz), 6,94 (m, 2H), 6,64 (m, 2H) y 2,22 (s, 3H). | |
| E 296 | 5-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo |
| ES/MS m/z: 402,16; 404,19; 406,18 (pos. M + H), 400,19; 402,19; 404,36 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 2,04 (s, 1H) y 1,83 (s, 1H). | |

Ejemplos 297-303

5 Los ejemplos 297-303 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar los ejemplos 1 y 50 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1 y 50 anteriores. Para los ejemplos 297 y 299-303, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



10

| | | | |
|--|--|----------------------------------|--|
| E 297 | 3-cloro-5-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 425 (pos. M + H), 423,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,85 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J=1,8Hz) y 6,87 (dd, 1H, J=11,3, 2,1Hz). | | | |

| | | | |
|---|---|----------------------------------|--|
| E 298 | 3-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 410,3 (pos. M + H), 408,5 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,93 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,01 (t, J = 1,9 Hz, 1H) y 6,87 (dd, J = 2,1, 11,4 Hz, 1H). | | | |

| | | | |
|--|--|---------------------|--|
| E 299 | 3,5'-dicloro-3",5,5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = Cl | |
| ES/MS m/z: 427,08 (pos. M + H), 425,17 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 4H). | | | |

| | | | |
|--|---|----------------------------------|--|
| E 300 | 3'-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 444,15 (pos. M + H), 442,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,83 (s, 2H), 7,06 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,1, 11,1 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). | | | |

| | | | |
|---|--|----------------------------------|--|
| E 301 | 3-cloro-3",5,5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 461,15 (pos. M + H), 459,16 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 2H). | | | |

15

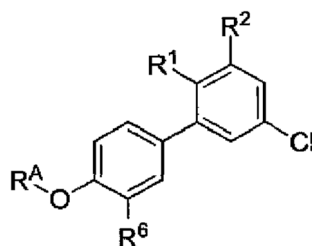
| | | | |
|---|--|----------------------------------|--|
| E 302 | 3-cloro-5,5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 473,12 (pos. M + H), 471,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 3H), 3,61 (s, 3H). | | | |

| | | | |
|--|---|----------------------------------|--|
| E 303 | 3-cloro-5-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | |
| ES/MS m/z: 455,16 (pos. M + H), 453,18 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 1,7, 7,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 3H), 3,63 (s, 3H). | | | |

Ejemplos 304-310

20 Los ejemplos 304-310 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar los ejemplos 1, 15 y 50 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1, 15 y 50 anteriores. Para los ejemplos 304-308 y 310, la identificación del compuesto del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

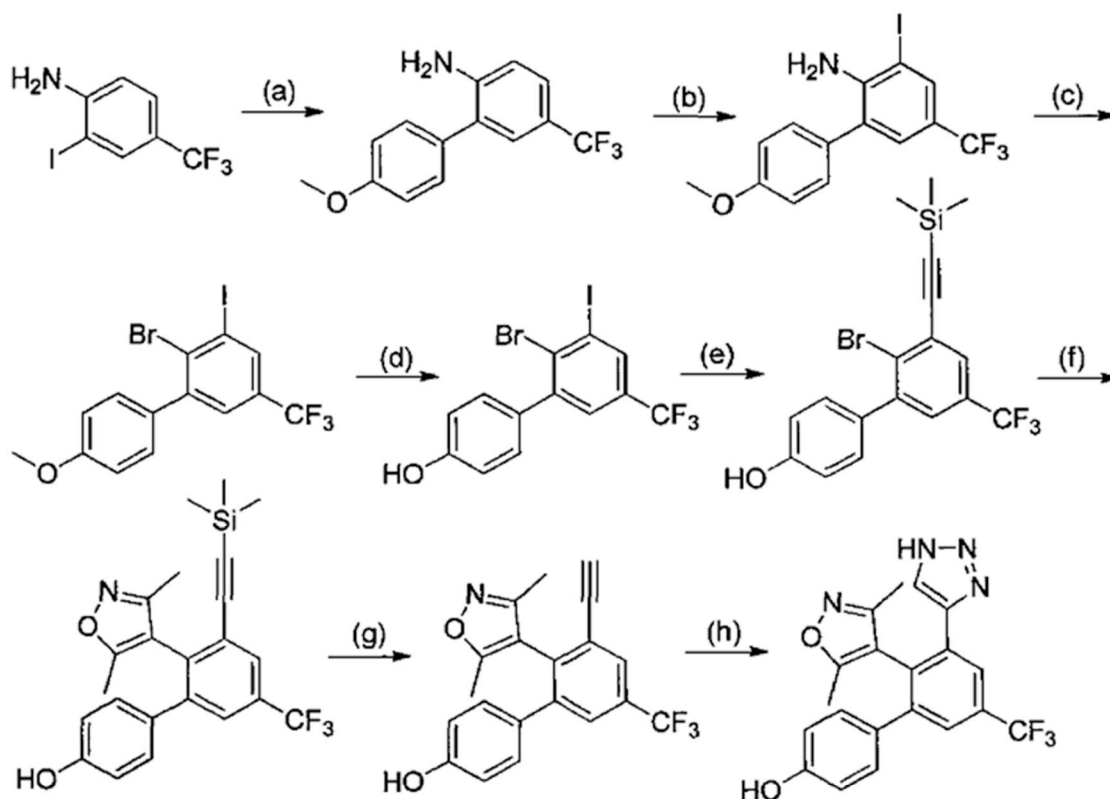
25



| | | | | |
|---|---|---------------------|-----------------------------|--|
| E 304 | 5'-cloro-3'',5''-difluoro-N'-hidroxi-4-metoxi-3-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = Me | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 403,25 (pos. M + H), 401,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,50 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,46 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,81 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,75 (dd, 1H, J=8,4, 2,4Hz), 6,70-6,62 (m, 4H), 3,79 (s, 3H) y 2,11 (s, 3H). | | | | |
| E 305 | 5'-cloro-3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-3-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = H | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 389,22 (pos. M + H), 387,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,43 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,83 (m, 1H), 6,76-6,66 (m, 4H) y 2,10 (s, 3H). | | | | |
| E 306 | 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = H | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 372,22 (pos. M + H), 370,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,46 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,44 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,90 (d, 1H, J=1,7Hz), 6,77-6,72 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) y 1,83 (s, 3H). | | | | |
| E 307 | 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2'',3-dimetil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = o-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = H | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 367,24 (pos. M + H), 365,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,45 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,41 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,16 (dd, 1H, J=7,1, 1,4Hz), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J=1,9Hz), 6,69 (dd, 1H, J=8,3, 2,3Hz), 6,58 (d, 1H, J=8,3Hz), 2,03 (s, 3H) y 1,87 (s, 3H). | | | | |
| E 308 | 5'-cloro-5''-fluoro-N',4-dihidroxi-2''-metoxi-3-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = H | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 401,18 (pos. M + H), 399,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,42 (d, 1H, J=2,3Hz), 7,36 (d, 1H, J=2,3Hz), 6,92 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,81 (dd, 1H, J=9,0, 4,5Hz), 6,75 (dd, 1H, J=9,0, 3,2Hz), 6,71 (dd, 1H, J=8,2, 2,2Hz), 6,61 (d, 1H, J=8,2Hz), 3,55 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H). | | | | |
| E 309 | 5'-cloro-5''-fluoro-4-hidroxi-2''-metoxi-3-metil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | | |
| R ¹ = 5-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = carbamoílo | R ^A = H | R ⁶ = Me | |
| ES/MS m/z: 386,21 (pos. M + H), 384,25 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (m, J = 4,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 3,2, 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). | | | | |
| E 310 | 5'-cloro-3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-3-isopropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ^A = H | R ⁶ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 417,21 (pos. M + H), 415,28 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 6H). | | | | |

Ejemplo 311

2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (E311)



(a) Ácido 4-metoxifenilborónico, K_2CO_3 , $PdCl_2(PPh_3)_2$, DME/EtOH/ H_2O ; (b) I_2 , $AgSO_4$, EtOH; (c) $CuBr_2$, nitrito de t-butilo, MeCN; (d) BBr_3 , DCM; (e) etiniltrimetilsilano, CuI , $PdCl_2P(Ph_3)_2$, Et_3N , THF; (f) Ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico, $PdOAc_2$, RuPhos, K_2CO_3 , tolueno/ H_2O ; (g) Bu_3NF , THF; (h) N_3SiMe_3 , CuI , DMF/MeOH.

Esquema 20

5

Etapa (a): se mezclaron 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (2,0 g, 6,97 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (2,12 g, 13,9 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (244 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (3,85 g, 27,8 mmol) en DME/EtOH/ H_2O (24 ml, 4:1:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla se lavó con solución saturada de cloruro sólido (sat., 30 ml) y H_2O (30 ml). Las fases acuosas se extrajeron con DCM (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 1,38 g de 4'-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina como un aceite rojo.

Etapa (b): se disolvió 4'-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina (1,38 g, 5,14 mmol) en MeOH (40 ml). Se añadieron yodo (1,37 g, 5,40 mmol) y $AgSO_4$ (1,68 g, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se añadieron DCM (50 ml), H_2O (20 ml) y $NaHCO_3$ (1,4 g) al residuo y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un separador de fases. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 2,5-5 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 1,63 g de 3-yodo-4'-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina como un aceite amarillento.

Etapa (c): se mezclaron 3-yodo-4'-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-amina (1,63 g, 4,14 mmol) y $CuBr_2$ (1,85 g, 8,28 mmol) en MeCN (50 ml). Se añadió nitrito de t-butilo (0,64 g, 6,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-5 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 1,66 g de 2'-bromo-3'-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un sólido blanco.

Etapas (d): se disolvió 2'-bromo-3'-yodo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (1,66 g, 3,65 mmol) en DCM (30 ml) bajo nitrógeno y la disolución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota BBr₃ (18,2 ml, 1 M) a 0 °C. Después de 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y 45 min. Se añadió NaHCO₃ (sat.) y la mezcla se agitó durante 2 min. La mezcla se filtró a través de un separador de fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/n-heptano (el 0-75 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 1,48 g de 2'-bromo-3'-yodo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un sólido blanco.

Etapas (e): se mezclaron 2'-bromo-3'-yodo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (200 mg, 0,45 mmol), etiltrimetilsilano (66,5 mg, 0,68 mmol), CuI (8,60 mg, 0,045 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (15,84 mg, 0,02 mmol) y Et₃N (0,188 ml, 1,35 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el disolvente y la mezcla en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/n-heptano (el 0-50 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 136 mg de 2'-bromo-5'-(trifluorometil)-3'-((trimetilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un aceite incoloro.

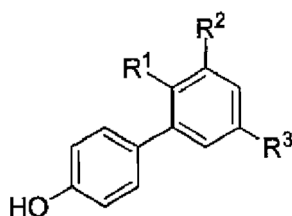
Etapas (f): se mezclaron 2'-bromo-5'-(trifluorometil)-3'-((trimetilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (136 mg, 0,33 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (185 mg, 1,32 mmol), Pd(OAc)₂ (7,39 mg, 0,03 mmol), RuPhos (30,71 mg, 0,07 mmol) y K₂CO₃ (273 mg, 1,97 mmol) en tolueno/agua (0,8 ml, 1:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl (2 ml, sat.) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. Los extractos combinados se evaporaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/n-heptano (el 50-100 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 82 mg de 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-3'-((trimetilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un aceite amarillo.

Etapas (g): se disolvió 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-3'-((trimetilsilil)etnil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (82 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) y se añadió Bu₃NF (250 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h adicional, se añadió Bu₃NF (250 mg, 0,95 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando DCM/n-heptano (el 0-100 % de DCM) como fase móvil. Se obtuvieron 47 mg de 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-etnil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un semisólido rojo.

Etapas (h): se mezclaron 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-etnil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (37 mg, 0,10 mmol), CuI (19,7 mg, 0,10 mmol) y N₃SiMe₃ (59,6 mg, 0,52 mmol) en DMF/MeOH (0,5 ml, 9:1). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 30 min bajo nitrógeno. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente a presión reducida y la mezcla en bruto, disuelta en DMSO, se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 2,9 mg de 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (**E311**). ES/MS m/z: 401,25 (M+H), 399,3 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): 7,73 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplos 312-321

Los ejemplos 312-321 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar el ejemplo 1 anterior. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en el ejemplo 1. Se utilizó el intermedio C para sintetizar los ejemplos 312-316. El intermedio utilizado para sintetizar los ejemplos 318-321 se obtuvo mediante un procedimiento análogo. Para los ejemplos 312-314 y 317-319, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



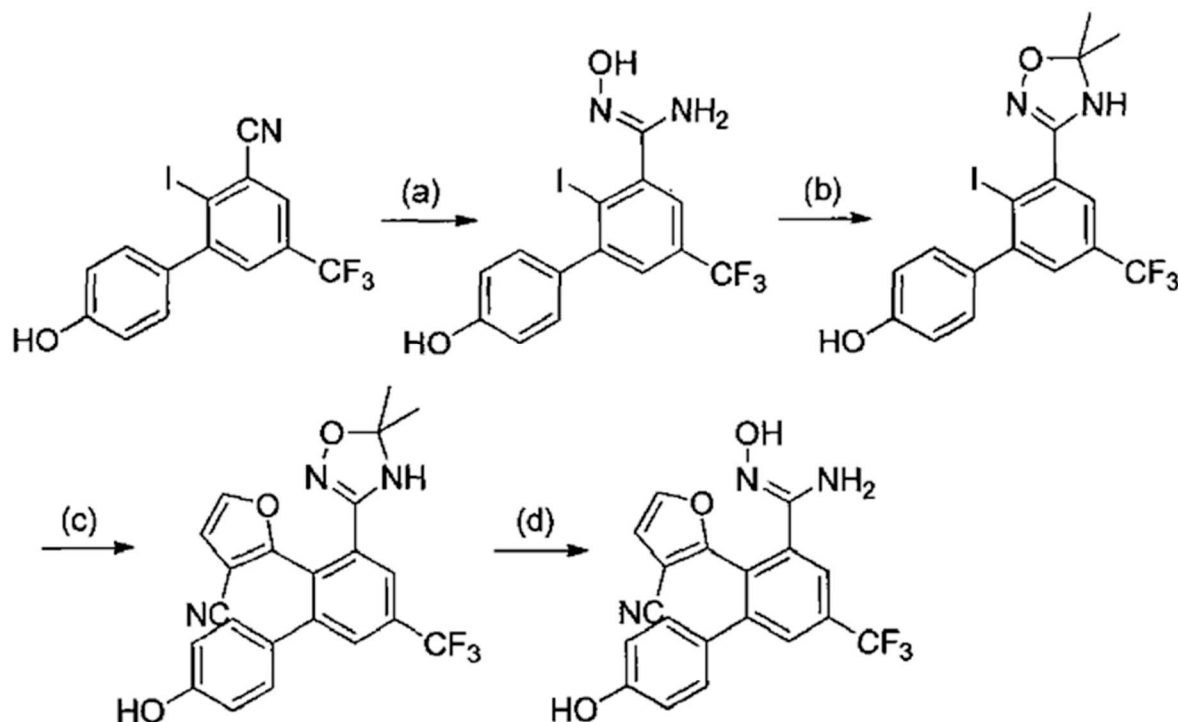
| | | | |
|--|---|------------------------------------|--|
| E 312 | N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = trifluorometoxilo | |
| ES/MS m/z: 389,6 (pos. M + H), 387,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,36 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,56 (m, 2H). | | | |

| | | | |
|---|---|------------------------------------|--|
| E 313 | 3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-5-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = trifluorometoxilo | |
| ES/MS m/z: 425,3 (pos. M + H), 423,5 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,35 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 3H), 6,64 (m, 2H). | | | |

| | | | |
|--|---|------------------------------------|--|
| E 314 | 5 ^o -cloro-N',4-dihidroxi-2 ^o -metoxi-5 ^o -(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = trifluorometoxilo | |
| ES/MS m/z: 453,5 (pos. M + H), 451,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H). | | | |
| E 315 | 4-hidroxi-5 ^o -(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = trifluorometoxilo | |
| ES/MS m/z: 374,3 (pos. M + H), 372,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,34 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,57 (m, 2H). | | | |
| E 316 | 3 ^o ,5 ^o -difluoro-4-hidroxi-5 ^o -(trifluorometoxi)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = trifluorometoxilo | |
| ES/MS m/z: 410,6 (pos. M + H), 408,5 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,37 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,66 (m, 2H). | | | |
| E 317 | N',4-dihidroxi-5 ^o -isopropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 347,3 (pos. M + H), 345,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,33-7,31 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H). | | | |
| E 318 | 3 ^o ,5 ^o -difluoro-N',4-dihidroxi-5 ^o -isopropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 383,3 (pos. M + H), 381,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 3H), 6,62 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H). | | | |
| E 319 | 5 ^o -cloro-N',4-dihidroxi-5 ^o -isopropil-2 ^o -metoxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 411,5 (pos. M + H), 409,7 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,32 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,01 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H). | | | |
| E 320 | 4-hidroxi-5 ^o -isopropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboxamida | | |
| R ¹ = fenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 332,3 (pos. M + H), 330,4 (neg. M - H). | | | |
| E 321 | 3 ^o ,5 ^o -difluoro-N',4-dihidroxi-5 ^o -isopropil-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = isopropilo | |
| ES/MS m/z: 368,3 (pos. M + H), 366,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H). | | | |

Ejemplo 322

2-(3-cianofuran-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E322)



(a) NH_2OH (ac), MeOH; (b) Acetona, AcOH; (c) 2-(tributylestannil)furan-3-carbonitrilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tri(furan-2-il)fosfina, CuI, THF; (d) HCl, EtOH.

Esquema 21

5

Etapa (a): se mezclaron 4'-hidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (250 mg, 0,64 mmol), obtenido análogo al ejemplo 15, e hidroxilamina (1,0 ml, 16 M, ac.) en MeOH (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 20 min bajo nitrógeno. Se añadieron HCl (1 M) y DCM. Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 140 mg de N',4'-dihidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida.

10

Etapa (b): se disolvió N',4'-dihidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (140 mg, 0,33 mmol) en AcOH (5 ml) y se añadió acetona (1,18 ml, 16,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h y luego se concentró hasta sequedad. Se añadieron DCM y NaOH (0,5 M). Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 10-50 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 117 mg de 3'-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2'-yodo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol como un sólido blanco.

15

Etapa (c): se mezclaron 3'-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2'-yodo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (10,0 mg, 0,02 mmol), 2-(tributylestannil)furan-3-carbonitrilo (16,5 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,49 mg, 0,002 mmol), tri(furan-2-il)fosfina (0,93 mg, 0,004 mmol) y CuI (0,41 mg, 0,004 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 30 min bajo nitrógeno. La mezcla en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/ H_2O ácida (el 35-45 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 3,0 mg de 2-(3-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)furan-3-carbonitrilo como un sólido blanco.

20

25

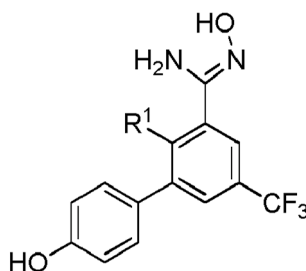
Etapa (d): se disolvió 2-(3-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)furan-3-carbonitrilo (3,0 mg, 0,01 mmol) en EtOH (0,5 ml) y se añadió HCl (conc., 0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron DCM/EtOAc y NH_4Cl (sat.). Se separaron las fases y la

30

5 fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 20-100 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 2,0 mg de 2-(3-cianofuran-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E322) como un aceite incoloro. ES/MS m/z: 388,4 (M+H), 386,2 (M-H); ¹H-RMN (acetona-d₆, 500 MHz): 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

10 Ejemplos 323-325

15 Los ejemplos 323-325 se prepararon utilizando un procedimiento análogo al utilizado para sintetizar los ejemplos 15 y 322 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 15 y 289 anteriores. Para los ejemplos 323-325, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

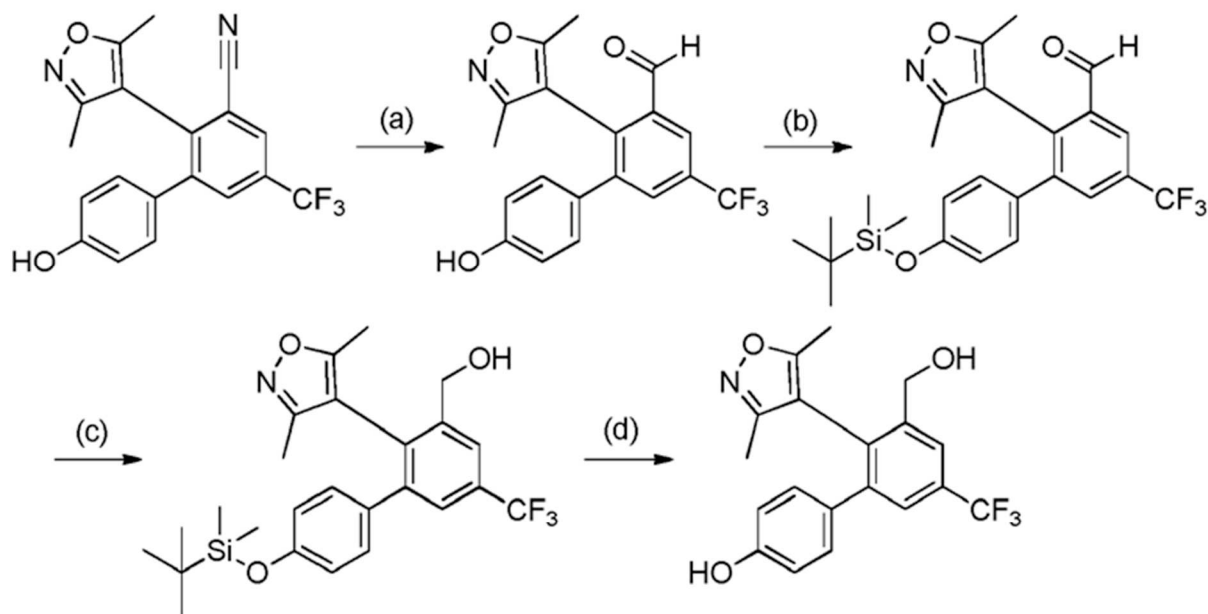


| | |
|---|--|
| E 323 | 2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida R ¹ = 4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-ilo |
| ES/MS m/z: 402,5 (pos. M + H), 400,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). | |
| E 324 | 2''-ciano-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida R ¹ = 2-cianofenilo |
| ES/MS m/z: 398,3 (pos. M + H), 396,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,6, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,67 (m, 2H). | |
| E 325 | 2-(3-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida R ¹ = 3-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-ilo |
| ES/MS m/z: 401,3 (pos. M + H), 399,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d ₆ , 500 MHz): δ 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H). | |

20

Ejemplo 326 (fuera del alcance de las reivindicaciones)

2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-(hidroximetil)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (E326)



(a) DIBAL-H, DCM; (b) TBDMSCI, Et₃N, DCM; (c) cloruro de (trimetilsilil)metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, ZnCl₂, THF; (d) HCl, THF.

5

Esquema 22

10

Etapa (a): se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (250 mg, 0,64 mmol), obtenido análogo al ejemplo 15, en DCM (6 ml) y la solución se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (4,19 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió HCl (5 ml, 2 M) a -78 °C y se le permitió a la mezcla alcanzar temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con solución saturada de cloruro sólido y sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se filtró a través de sílice utilizando EtOAc como fase móvil. Se obtuvieron 147 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído como un sólido vítreo amarillo.

15

Etapa (b): se mezclaron 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (147 mg, 0,41 mmol) y TBDMSCI (91,7 mg, 0,61 mmol) en DCM (2,5 ml). Se añadió Et₃N (0,17 ml, 1,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 5-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 162 mg de 4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído como un sólido vítreo amarillo.

20

Etapa (c): se secó ZnCl₂ anhidro (18,5 mg, 0,14 mmol) a 100 °C durante 16 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron THF seco (3,5 ml) seguido por cloruro de (trimetilsilil)metilmagnesio (40 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (123 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota 4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (162 mg, 0,34 mmol) disuelto en THF (2,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió NH₄Cl (sat.) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con solución saturada de cloruro sólido y sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 10-30 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 33 mg de 4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol.

25

30

Etapa (d): se disolvió 4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (33 mg, 0,07 mmol) en THF (2 ml) y se añadió HCl (1 ml, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió NaHCO₃ (1 M) y se evaporó el disolvente. La mezcla acuosa restante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron con solución saturada de cloruro sólido y sobre Na₂SO₄. Se concentró el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 30-50 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 8,7 mg de

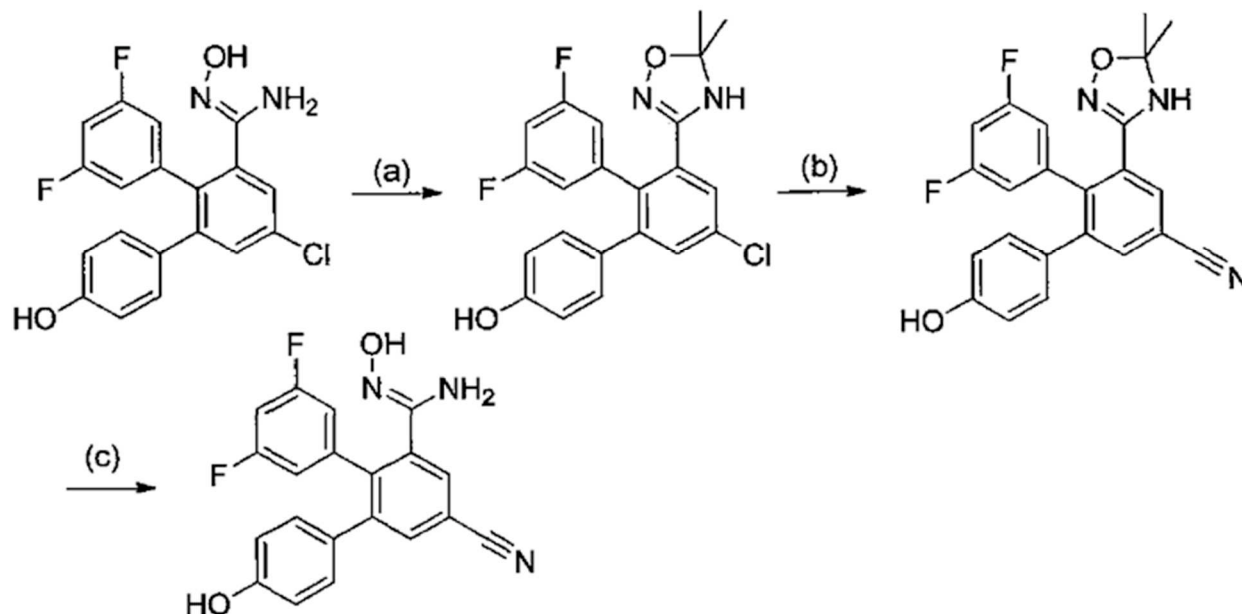
35

2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-(hidroximetil)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol (E326) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 364,4 (M + H), 362,5 (M - H); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). El compuesto del título se identificó mediante $^1\text{H-RMN}$ que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

5

Ejemplo 327

5'-ciano-3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (E327)



(a) Acetona, TFA; (b) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, SPhos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DMF/ H_2O ; (c) HCl, EtOH

Esquema 23

10

Etapa (a): se disolvió 5'-cloro-3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (57 mg, 0,15 mmol), obtenido análogo al ejemplo 15, en acetona (15 ml) y se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 110 min y luego se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 10-50 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 63 mg de 5'-cloro-3''-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3'',5''-difluoro-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol como un sólido vítreo

15

Etapa (b): se mezclaron 5'-cloro-3''-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3'',5''-difluoro-[1,1':2',1''-terfenil]-4-ol (15,0 mg, 0,04 mmol), SPhos (1,47 mg, 0,004 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,65 mg, 0,002 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (3,87 mg, 0,041 mmol) en DMF/ H_2O (1,5 ml, 99:1) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 60 min. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 20-40 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 12,6 mg de 6'-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3'',5''-difluoro-4''-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-4'-carbonitrilo como un sólido vítreo.

20

25

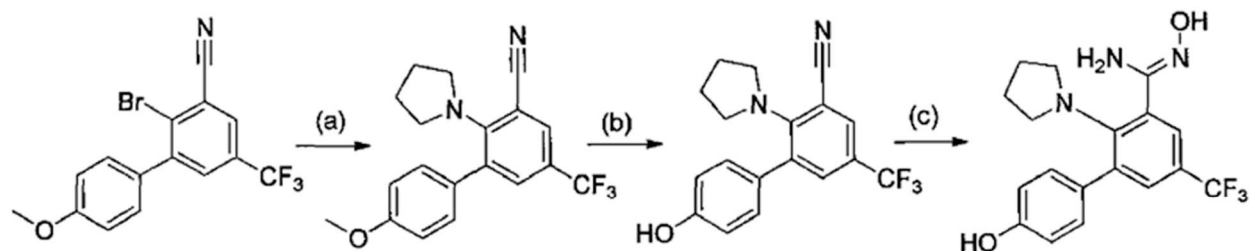
Etapa (c): se disolvió 6'-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3'',5''-difluoro-4''-hidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-4'-carbonitrilo (12,6 mg, 0,03 mmol) en EtOH (1 ml) y se añadió HCl (0,1 ml, conc.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió NaHCO_3 (sat.) y la mezcla se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/ H_2O (el 10-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 8,9 mg de 5'-ciano-3'',5''-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1''-terfenil]-3'-carboximidamida (E327) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 366,2 (M + H), 364,3 (M - H); $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 500 MHz): δ 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,65 (m, 2H). El compuesto del título se identificó mediante $^1\text{H-RMN}$ que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

30

35

Ejemplo 328

N',4'-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (E328)



(a) Pirrolidina, Pd(OAc)₂, BINAP, KO^tBu, tolueno; (b) BBr₃, DCM; (c) NH₂OH (ac), DMF.

5

Esquema 24

Etapla (a): se mezclaron 2-bromo-4'-metoxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (40,0 mg, 0,11 mmol), obtenido análogo al ejemplo 1, pirrolidina (15,98 mg, 0,22 mmol), Pd(OAc)₂ (2,52 mg, 0,01 mmol), BINAP (17,48 mg, 0,03 mmol) y KO^tBu (12,6 mg, 0,11 mmol) en tolueno (1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16,5 h. Se añadió agua (15 ml) y DCM (20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 0-10 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvieron 24 mg de 4'-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo como un aceite marrón.

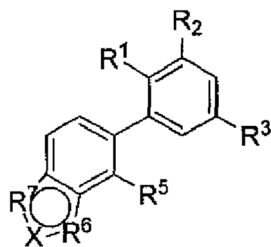
Etapla (b): se disolvió 4'-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) bajo nitrógeno. Se añadió BBr₃ (0,12 ml, 1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH, agua y HCl (1 M) y se repartieron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre sílice utilizando EtOAc/n-heptano (el 10-20 % de EtOAc) como fase móvil. Se obtuvo 4'-hidroxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo en rendimiento cuantitativo.

Etapla (c): se mezclaron 4'-hidroxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (6,0 mg, 0,02 mmol) e hidroxilamina (0,06 ml, 16 M, ac.) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 30 min bajo nitrógeno. Se añadió H₂O, la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El producto en bruto se purificó en HPLC preparativa utilizando MeCN/H₂O ácida (el 10-50 % de MeCN) como fase móvil. Se repitió la purificación utilizando MeCN/H₂O (el 15-50 % de MeCN) como fase móvil. Se obtuvieron 0,5 mg de N',4'-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida (**E328**). ES/MS m/z: 366,23 (M+H), 364,27 (M-H); ¹H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 1,69 (m, 4H). El compuesto del título se identificó mediante ¹H-RMN que mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplos 329-360

Los ejemplos 329-360 se prepararon utilizando procedimientos análogos a los utilizados para sintetizar los ejemplos 1, 50 y la etapa (a) del ejemplo 288 anteriores. Los detalles experimentales al completo de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los ejemplos 1, 50 y 288 anteriores. Para los ejemplos 329-331, 335-343 y 345-360, la identificación de los compuestos del título mediante ¹H-RMN mostró que el producto de oxima era un único isómero, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

40



| | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------|--|
| E 329 | 4-cloro-3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 399,18 (pos. M + H), 397,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,00 (d, 1H, J=1,0Hz), 7,61 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,50 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,42 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H, J=8,5, 1,5Hz) y 6,80-6,74 (m, 3H). | | | | |
| E 330 | 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-cloro-3',5'-difluoro-N-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = N | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 399,19 (pos. M + H), 397,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,46 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 6,94 (dd, 1H, J=8,5, 1,6Hz) y 6,79-6,74 (m, 3H). | | | | |
| E 331 | 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 398,18 (pos. M + H), 396,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,50 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,46 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J=2,9Hz), 7,26 (d, 1H, J=8,2Hz), 6,80-6,73 (m, 4H) y 6,41 (m, 1H). | | | | |
| E 332 | 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 383,21 (pos. M + H), 381,21 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,51 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,50 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J=8,5Hz), 6,82-6,76 (m, 4H) y 6,42 (m, 1H). | | | | |
| E 333 | 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 384,22 (pos. M + H), 382,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,00 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H, J=8,6, 1,7Hz) y 6,83-6,76 (m, 3H). | | | | |
| E 334 | 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoilo | R ³ = Cl | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = N | R ⁷ = C | X = N | | |
| ES/MS m/z: 384,2 (pos. M + H), 382,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,54 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,48 (s a, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,01 (dd, 1H, J=8,2, 1,4Hz) y 6,76-6,69 (m, 3H). | | | | |
| E 335 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 378,24 (pos. M + H), 376,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75-6,71 (m, 4H), 6,39 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). | | | | |
| E 336 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-6-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = N | R ⁷ = C | X = C | | |
| ES/MS m/z: 378,24 (pos. M + H), 376,24 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,74-6,69 (m, 4H), 6,39 (m, 1H), 2,43 (s, 3H). | | | | |
| E 337 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = Me | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 379,23 (pos. M + H), 377,26 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,56 (t, J = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 3H), 2,45 (s, 3H). | | | | |
| E 338 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoilo | R ³ = propilo | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 407,2 (pos. M + H), 405,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 3H), 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|--------------------------|--------------------|--|
| E 339 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 406,22 (pos. M + H), 404,35 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,36 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (c, J = 1,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,68 (m, 4H), 6,39 (m, 1H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 340 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 433,15 (pos. M + H), 431,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (c, J = 0,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 341 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-6-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = N | R ⁷ = C | X = C | | |
| ES/MS m/z: 432,17 (pos. M + H), 430,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 4H), 6,43 (m, 1H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 342 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-6-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = N | R ⁷ = C | X = N | | |
| ES/MS m/z: 433,16 (pos. M + H), 431,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,85-6,79 (m, 3H). | | | | |

| | | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 343 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 432,16 (pos. M + H), 430,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 4H), 6,43 (m, 1H). | | | | |

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|--|
| E 344 | 3',5'-difluoro-6-(1H-indol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = carbamoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 417,14 (pos. M + H), 415,23 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,79 (d, J = 0,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 4H), 6,43 (m, 1H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------|--|
| E 345 | 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-6-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = propilo | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = N | R ⁷ = C | X = N | | |
| ES/MS m/z: 407,3 (pos. M + H), 405,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,1, 8,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 0,5, 7,2 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 2,74 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 346 | N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-5'-metil-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2-metoxi-5-metilfenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 441,5 (pos. M + H), 439,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 347 | 5'-cloro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁰ = C | R ⁷ = N | X = C | | |
| ES/MS m/z: 460,17 (pos. M + H), 458,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H). | | | | |

| | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|
| E 348 | 5'-cloro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 5-cloro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 461,15 (pos. M + H), 459,22 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,00 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (m, 1H). | | | |

| | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|
| E 349 | 2',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 2,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 433,1 (pos. M + H), 431,12 (neg. M - H); ¹ H-RMN (acetona-d6, 500 MHz): δ 8,00 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,87 (m, 1H). | | | |

| | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|
| E 350 | 3',5'-difluoro-6-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N'-hidroxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,5-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = F |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = C | |
| ES/MS m/z: 450,2 (pos. M + H), 448,1 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H). | | | |

| | | | |
|--|--|----------------------------------|--------------------|
| E 351 | N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida | | |
| R ¹ = naftalen-1-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 447,2 (pos. M + H), 445,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,47 (t, J = 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H). | | | |

| | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|
| E 352 | 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida | | |
| R ¹ = benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 441,5 (pos. M + H), 439,7 (neg. M - H). | | | |

| | | | |
|---|--|----------------------------------|--------------------|
| E 353 | 4'-fluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 4-fluoro-2-metoxifenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 445,1 (pos. M + H), 443,9 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,0, 8,1 Hz, 1H), 6,55-6,53 (m, 2H), 3,51 (s, 3H). | | | |

| | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|
| E 354 | N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-3'-metil-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = m-tolilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 411,2 (pos. M + H), 409,4 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H). | | | |

| | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|
| E 355 | 3',4',5'-trifluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,4,5-trifluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 451,1 (pos. M + H), 449,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H). | | | |

| | | | |
|---|---|----------------------------------|--------------------|
| E 356 | 3',4'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | |
| R ¹ = 3,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | |
| ES/MS m/z: 432,8 (pos. M + H), 431,6 (neg. M - H); ¹ H-RMN (CD ₃ CN, 500 MHz): δ 7,95 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (c, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (m, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,88 (m, 1H). | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--------------------|--|
| E 357 | N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)bencimidamid | | | |
| R ¹ = 2-metoxipiridin-3-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 427,7 (pos. M + H), 426,2 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (c, J = 0,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,9, 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 5,1, 7,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H). | | | | |
| E 358 | 2-(ciclopent-1-en-1-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida | | | |
| R ¹ = ciclopent-1-en-1-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 387,5 (pos. M + H), 385,3 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). | | | | |
| E 359 | 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida | | | |
| R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 416,6 (pos. M + H), 414,5 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,87 (s, 3H). | | | | |
| E 360 | 2',4'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida | | | |
| R ¹ = 2,4-difluorofenilo | R ² = N-hidroxil carbimidoílo | R ³ = CF ₃ | R ⁵ = H | |
| R ⁶ = C | R ⁷ = N | X = N | | |
| ES/MS m/z: 433,2 (pos. M + H), 431,27 (neg. M - H); ¹ H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H). | | | | |

5

Ensayo de unión 1: ensayo de unión del receptor de estrógenos

Los ensayos de unión a ligando del receptor de estrógenos se diseñan como ensayos de proximidad de centelleo (SPA), que emplean la utilización de estradiol tritiado (³H-E2) y dominios de unión del receptor de estrógeno biotinilados expresados recombinantes. Los dominios de unión de proteínas de RE α humanas (RE α -LBD, pET-N-A n.º 1, aa 301-595) y RE β (RE β -LBD, pET-N-A n.º 1, aa 255-530) se producen en *E. coli* ((BL21, (DE3), pBirA)) a 22 °C en medio LB 2x complementado con biotina 50 μ M. Después de 3 h de inducción con IPTG (0,55 mM), se recogieron las células mediante centrifugación a 7300xg durante 15 min y se almacenaron los sedimentos celulares a -20 °C. Se realiza la extracción de RE α y RE β utilizando 5 g de células suspendidas en 50 ml de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, EDTA 4 mM, DDT 4 mM y PMSF 0,1 mM). La suspensión celular se ejecuta dos veces a través de un microfluidizador M-110L (Microfluidics) y se centrifuga a 15.000xg durante 60 min. Se toman alícuotas del sobrenadante y se almacenan a -70 °C.

Diluir RE α -LBD o extractos de RE β -LBD en tampón de ensayo (K₂HPO₄ 18 mM, KH₂PO₄ 2 mM, Na₆MoO₄ 20 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1mM) 1:676 y 1:517 para alfa y beta, respectivamente. Las concentraciones del receptor diluidas deben ser de 900 fmol/l. Preincubar los extractos con perlas de SPA y poliviniltolueno recubiertas con estreptavidina (RPNQ0007, GE Healthcare) a una concentración de 0,43 mg/ml durante 1 h a temperatura ambiente.

Se pueden evaluar los compuestos de prueba respecto a un intervalo de concentraciones desde 157 μ M hasta 37,5 pM. Las soluciones madre del compuesto de prueba se deben elaborar en el 100 % de DMSO a 5x de la concentración final deseada durante las pruebas en el ensayo. La cantidad de DMSO en los pocillos de prueba de la placa de 384 pocillos será del 20 %. Añadir alícuotas de 18 μ l de compuestos de prueba a las placas de ensayo seguido por 35 μ l de la mezcla de perlas de SPA/receptor preincubada y finalmente añadir 35 μ l de ³H-E2 3 nM. Cubrir las placas con un sello de plástico, centrifugar durante 1 minuto a 1.000 rpm y equilibrar durante la noche en un agitador a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, centrifugar las placas 5 minutos a 2000 rpm y medir sobre un contador de centelleo de placa, por ejemplo un instrumento Microbeta 1450 Trilux de PerkinElmer.

Para compuestos que pueden desplazar 3[H]-E2 del receptor, se determina un valor de CI₅₀ (la concentración requerida para inhibir el 50 % de la unión de 3[H]-E2) mediante un modelo logístico de cuatro parámetros no lineal; $b = ((b_{\text{máx}} - b_{\text{mín}}) / (1 + (I / CI_{50})^S)) + b_{\text{mín}}$ I es la concentración añadida de inhibidor de la unión, CI₅₀ es la concentración de inhibidor de unión media y S es un factor de pendiente. El instrumento Microbeta genera el valor de cpm medio (recuentos por minuto)/minuto y lo corrige para variaciones individuales entre los detectores, generando de ese modo valores de cpm corregidos.

Ensayo de unión 2: ensayo de unión del receptor de estrógenos

Se adquirieron el ensayo de unión competitiva del RE alfa LanthaScreen® TR-FRET y el ensayo de unión competitiva del RE beta LanthaScreen® TR-FRET de Invitrogen™.

- 5 El dominio de unión al ligando marcado con GST del receptor de estrógenos alfa humano o receptor de estrógenos beta humano se combina con un anticuerpo anti-GST marcado con quelato de terbio y un ligando fluorescente para receptores de estrógenos.
- 10 El quelato de terbio se excita mediante pulsos de luz en un lector fluorescente. Cuando el ligando fluorescente está en estrecha proximidad, que será cuando se una al dominio de unión al ligando del receptor, parte de la energía emitida del quelato de terbio tras la relajación se transferirá como luz y excitará al ligando. Tras la relajación sucesiva del ligando fluorescente, se libera energía como luz de una segunda longitud de onda de emisión.
- 15 La proporción de señales de luz emitidas del quelato de terbio y el ligando fluorescente se calcula y se utiliza como medición del ligando marcado y la interacción con el receptor. Tras las pruebas de ligandos no marcados, esta proporción disminuirá de manera dependiente de la concentración de los ligandos de prueba que se puede interpretar como una curva de unión de competición tras el análisis. Todos los reactivos excepto los compuestos de prueba se adquieren de Invitrogen™. Las concentraciones de reactivos utilizados en este ensayo son tal como recomienda Invitrogen™. Se añaden 200 nl de compuestos de prueba diluidos en serie en DMSO a placas vacías de poco volumen (Corning) con un robot Mosquito (TTP Labtech). Los otros reactivos se preparan tal como se describe
- 20 en el manual proporcionado por Invitrogen™, se giran cuidadosamente en un matraz y se añaden luego a la placa de ensayo con un instrumento Multidrop 384 (Titertek). Las placas de ensayo se cubren y se mezclan rápidamente en un agitador. Después de 3 horas de tiempo de equilibrado a temperatura ambiente, ambientes se miden las placas en un lector EnVision® multilabel (Perkin Elmer).
- 25

Ensayo de transactivación 1: ensayo de transactivación en células 293 de riñón embrionario humano transfectadas de manera estable con pERE-ALP y receptor de estrógenos alfa humano

- 30 El vector de expresión pMThRE α contiene un inserto de receptor de estrógenos alfa humano de tipo natural con líder delecionado. La construcción notificadora pERE-ALP contiene el gen para la forma secretada de fosfatasa alcalina placentaria (ALP) y el elemento de respuesta a estrógenos vitelogenina (ERE). Las células 293 de riñón embrionario humano se transfectan en dos etapas. En primer lugar, se desarrolla una mezcla de clones estable transfectada con la construcción génica notificadora pERE-ALP y pSV2-Neo durante la selección. En segundo lugar, la mezcla
- 35 estable se transfecta con pMThRE α y un vector de resistencia pKSV-Hyg durante la selección. Todas las transfecciones se realizan utilizando lipofectamina (Invitrogen) según recomendaciones del proveedor. Se utiliza un clon seleccionado con tanto pERE-ALP como pMThRE α durante el ensayo de transactivación.

- 40 Las células se siembran en placas de 384 pocillos a 12 500 células por pocillo en modificación de Coon F12 de Ham (sin rojo de fenol) con suero bovino fetal tratado con carbón recubierto con dextrano al 10 % (DCC) (FBS), L-glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/ml. Después de 24 h de incubación (37 °C, 5 % de CO₂), se descarta el medio de siembra y se reemplaza con 20 μ l de modificación de Coon F12 de Ham (sin rojo de fenol) con DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y complementado con penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 μ g/ml. Los compuestos
- 45 seleccionados se añaden a los pocillos en 12 concentraciones que oscilan entre 3,3 pM y 33 μ M. Los compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,1 %. Después de 72 h de incubación (37 °C, 5 % de CO₂), el medio se sometió a ensayo para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; se mezcló una alícuota de 10 μ l del medio de cultivo celular con 100 μ l de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl₂ 1 mM) y 3-(4-metoxiespiro 1,2-dioxetan-3,2'-(5'-cloro)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenilfosfato de disodio 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incuban durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes la medición de la señal de luz quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un instrumento Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). Las concentraciones efectivas medias (CE₅₀) se calculan a partir de las curvas ajustadas a los datos de concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en software XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.
- 50
- 55

Ensayo de transactivación 2: ensayo de transactivación en células 293 de riñón embrionario humano transfectadas de manera estable con pERE2-ALP y receptor de estrógenos beta humano

- 60 Se ha descrito la generación de líneas de células HEK293 estables (CRL-1573; Colección Americana de Cultivos Tipo) que expresan el vector notificador pERE2-ALP y el receptor de estrógenos beta humano (hRE β 530) (Mol Pharmacol 1998, 54,105-112; Endocrinology 2002, 143, 1558-1561).

- 65 Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 12 500 células por pocillo en modificación de Coon F12 de Ham (sin rojo de fenol) con suero bovino fetal tratado con carbón recubierto con dextrano al 10 % (DCC) (FBS), L-glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/ml. Después de 24 h de incubación (37 °C, 5 % de CO₂), se descartó el

medio de siembra y se reemplazó con 20 µl de modificación de Coon F12 de Ham (sin rojo de fenol) con DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y se complementó con penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 µg/ml. Los compuestos seleccionados se añadieron a los pocillos en 12 concentraciones que oscilan entre 3,3 pM y 33 µM. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100 % (DMSO) y la concentración final de DMSO en el ensayo era del 0,1 %.

5 Después de 72 h de incubación (37 °C, 5 % de CO₂), el medio se sometió a ensayo para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; se mezcló una alícuota de 10 µl del medio acondicionado con 100 µl de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl₂ 1 mM) y 3-(4-metoxiespiro 1,2-dioxetan-3,2'-(5'-cloro)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenilfosfato de disodio 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incubaron durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes de la medición de la señal

10 quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un instrumento Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). La actividad ALP expresada en LCPS es directamente proporcional al nivel de ALP expresado por las células. Las concentraciones efectivas medias de los compuestos de prueba (CE₅₀) se calcularon a partir de las curvas ajustadas a los datos de concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en software XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

15 Los compuestos de los ejemplos se sometieron a prueba en los ensayos de transactivación 1 y 2.

Los compuestos de los ejemplos presentan uno o varios de lo siguiente:

- 20 (i) una potencia en el intervalo de CE₅₀ de 1 a 10.000 nM en el subtipo de receptor de estrógenos α en el ensayo de transactivación 1;
- (ii) una potencia en el intervalo de CE₅₀ de 0,1 a 10.000 nM en el subtipo de receptor de estrógenos β en
- 25 el ensayo de transactivación 2.

Los compuestos preferentes de la presente invención son aquellos que presentan una potencia en el subtipo β del receptor de estrógenos a concentraciones menores dentro del intervalo de CE₅₀ mostrado anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1-3, 6, 7, 8-11, 13, 17, 19, 21, 22, 24, 25-28, 30, 32, 33, 36, 37, 39-50, 52, 55-58, 67, 70, 71, 73, 78, 79, 81, 82, 85, 106-109, 111-117, 122-140, 142-159, 162-172, 174-178, 182-184, 186-196, 198-224, 226, 228-257, 259-261, 263-266, 269-275, 277-287, 289-299, 301-303, 305-308, 311-318, 322-329, 331, 335, 337, 339-341, 343, 346-358 y 360 presentan una potencia en el intervalo de CE₅₀ de 0,1 a 100 nM en el subtipo de receptor de estrógenos β en el ensayo de transactivación 2.

30

Los compuestos preferentes de la presente invención son aquellos que son selectivos para el subtipo β del receptor de estrógenos respecto al subtipo α del receptor de estrógenos en los ensayos de transactivación 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 2, 3, 6, 7, 8-11, 13, 14, 17, 19, 21, 25-27, 30, 31, 33, 37, 39-49, 52, 56, 57, 62, 79, 81, 82, 106-109, 111-115, 122-128, 130-132, 134, 135-137, 139-157, 159, 162-178, 181-186, 188-196, 198, 199, 204-224, 226-239, 241-261, 263, 265, 269-272, 275, 276, 279, 281, 284, 285, 290, 292-296, 298, 300, 302, 303, 306, 308, 311-319, 322-325, 327, 328, 340, 346-349, 351-354, 357, 359 y 360 presentan selectividad para el subtipo β del receptor de estrógenos de 20 o más en los ensayos de transactivación; presentando los compuestos de los ejemplos 2, 3, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 37, 40-43, 45, 49, 106-109, 111-114, 123, 125, 126, 130, 132, 135-137, 142, 143, 145, 146-149, 151, 152-157, 159, 162-164, 166, 167, 169, 171, 172, 174, 175, 177, 178, 182, 184, 188, 189, 193-196, 198, 203-215, 217-220, 222, 223, 226-239, 241-248, 251-254, 256, 259, 261, 263, 269-272, 279, 281, 284, 290, 292, 294-296, 302, 303, 306, 314, 318, 322, 323, 325, 346-348, 352, 353, 357, 359 y 360 selectividad de

35 50 o más.

Algunos de los compuestos de los ejemplos también se sometieron a prueba en los ensayos de unión 1 y 2. Todos los sometidos a prueba mostraron una CI₅₀ de unión (nM) en el intervalo de 0,1 a 5.000 nM en el subtipo β del receptor de estrógenos. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 10, 11, 13, 40-43, 72, 76, 77, 79, 82, 90, 96, 97, 100, 102-109, 111-115, 118, 123-132, 134, 135, 137, 156-159, 163, 175, 184, 228, 281, 286 y 296 muestran una CI₅₀ de unión (nM) de 0,1 a 10. Los compuestos preferentes de la presente invención son aquellos que son selectivos para el subtipo β del receptor de estrógenos respecto al subtipo α del receptor de estrógenos en los ensayos de unión 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 10, 11, 13, 40-43, 72, 76, 77, 79, 82, 86, 90, 91, 93, 95-98, 100-103, 106-116, 123, 126, 128, 130-132, 134, 137, 150, 159, 163, 175, 177, 184, 281 y 286, presentaron selectividad para el subtipo β del receptor de estrógenos de 20 o más.

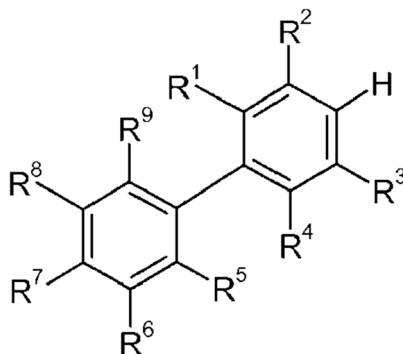
50

55

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o un éster, una amida, un carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye una sal de tal éster, amida o carbamato

5



(I)

en la que

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, naftilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente, cicloalqueno C_{5-6} sustituido opcionalmente, fenilalqueno C_{2-4} sustituido opcionalmente, alqueno C_{2-8} , haloalqueno C_{2-8} , dihaloalqueno C_{2-8} , trihaloalqueno C_{2-8} y cicloalquil C_{3-8} -alqueno C_{2-4} , en el que cuando dicho grupo heterociclilo, fenilo o naftilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} , y cuando dicho grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{5-6} se sustituye, se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-5} , alqueno C_{1-5} , alquino C_{1-5} , alquilo C_{1-5} sustituido con hasta 3 átomos de halógeno, $-CO$ -alquilo C_{1-5} y halógeno;

20 R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)N(R^C)_2$, ciano, $-CHO$, $-CH=N-OH$, $-C(O)N-HOH$, $-C(CO_2H)=N-OH$, $-C(O)$ -alquil $C_{1-4})=NH$, $-C(NH_2)=N-NH_2$, $-C(O)-C(O)-NH_2$, $-C(O)CO_2H$, $-CO_2H$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH(OH)CO_2H$, $-CH_2NH-CONH_2$, alquil $C_{1-6}-NH_2$, $-CH_2SO_3H$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NH-C(O)NH_2$, $-N=C(-NH-CH_2CH_2-NH-)$, $NHSO_2R^D$, $-S-CN$, $-S-C(NH_2)=NH$, $-S-C(NH_2)=N-OH$, $SO_2N(R^E)_2$, SO_3H , cianoalquilo C_{1-6} y heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta tres átomos de nitrógeno, en el que cuando dicho grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} ;

30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilo sustituido opcionalmente, fenilalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C_{1-4} de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, en el que cuando dicho grupo fenilo o heterociclilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} ;

40 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} ;

45 cada uno de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A , $N(R^B)_2$, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} ;

R^7 es OR^A ;

50 o R^6 y R^7 pueden, junto con los átomos a los que se unen, formar un grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando dicho grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OR^A , ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , dihaloalquilo C_{1-6} y trihaloalquilo C_{1-6} ; y

cada R^A, cada R^B, cada R^C, cada R^D y cada R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆; cada uno sustituido opcionalmente por desde 1 hasta 3 átomos de halógeno;

5 y en el que el éster o la amida farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un grupo ácido en el compuesto y es -COOR^G, -CONR^G, -SO₂OR^G, o -SO₂N(R^G)₂, o el grupo éster, amida o carbamato se forma a partir de un grupo -OH o -NHR^G en el compuesto y es -OC(O)R^G, -NR^GC(O)R^G, -NR^GCO₂R^G, -OSO₂R^G, y -NR^GSO₂R^G, en el que R^G se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, dihaloalquilo C₁₋₈, trihaloalquilo C₁₋₈, fenilo y fenilalquilo C₁₋₄.

10 2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, naftilo sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido opcionalmente, fenilalquenilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente, alquenilo C₂₋₈, haloalquenilo C₂₋₈, dihaloalquenilo C₂₋₈, trihaloalquenilo C₂₋₈ y cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₂₋₄, en el que cuando dicho grupo heterociclilo o fenilo o naftilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆, y en el que cuando dicho grupo cicloalquenilo C₅₋₆ se sustituye, se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos metilo.

15 3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, naftilo sustituido opcionalmente, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido opcionalmente, fenilalquenilo C₂₋₄ sustituido opcionalmente, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, y cicloalquil C₃₋₈-alquenilo C₂₋₄, en el que cuando dicho grupo heterociclilo o fenilo o naftilo o parte del grupo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OR^A, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆, y en el que cuando dicho grupo cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido opcionalmente se sustituye, se sustituye con 1 o dos sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos metilo.

20 4. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ representa un grupo isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo o pirrolidinilo sustituido opcionalmente.

25 5. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en -C(NH₂)=N-OH, -C(O)N(R^C)₂, ciano, -CHO, -CH=N-OH, -C(O)NH-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(O)-alquil C₁₋₄=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -C(O)-C(O)-NH₂, -CH₂NH-CONH₂, -alquil C₁₋₆-NH₂, -NH-C(NH₂)=NH, -NH-C(O)NH₂, -N=C(-NHCH₂CH₂-NH-), -S-CN, -S-C(NH₂)=NH, -S-C(NH₂)=N-OH, cianoalquilo C₁₋₆, y un heterociclilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente que contiene desde uno hasta tres átomos de nitrógeno; en el que cuando dicho grupo heterociclilo se sustituye, se sustituye con desde 1 hasta 3 sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en OH, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄.

30 6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que R² representa -C(NH₂)=N-OH, -C(O)NH₂, -CH=N-OH, ciano o pirazolilo.

35 7. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilo y fenilalquilo C₁₋₄.

40 8. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R⁶, R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

45 9. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁷ representa OH.

50 10. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, N(R^B)₂, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆; y R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que se unen, forman un grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando dicho grupo cíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente con uno de más grupos seleccionados de OR^A, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆.

55 11. Compuesto, que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida

60 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida

- 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 5 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo
- N',4'-dihidroxi-5-metil-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 10 3',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-bromo-3',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 15 5-bromo-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 5-bromo-N',4'-dihidroxi-2-yodo-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 20 5'-bromo-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-fluoro-4-hidroxi-2",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 25 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 30 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo
- 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 35 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-4'-hidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- N',4'-dihidroxi-2-yodo-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 40 N',4-dihidroxi-5'-propil-2"-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 45 N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-((E)-2-ciclopropilvinil)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-en-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 50 N',4-dihidroxi-3"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 55 2"-etil-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(quinolin-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 60 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 65 2-(benzofuran-5-il)-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida

- 4"-cloro-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-5'-propil-2-(piridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 5 N',4'-dihidroxi-2-(1-fenilvinil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2-(5-clorotiofen-2-il)-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 10 N',4'-dihidroxi-2-(isoquinolin-6-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2-(benzofuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 15 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 20 N',4'-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 25 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-2-yodo-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2",5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 30 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 3",5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 35 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 3'-cloro-5'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propilbencimidamida
 40 3'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 3'-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 45 3',5'-dicloro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-3'-metil-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2'-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 50 2',3'-difluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2',5'-difluoro-N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 55 N',4'-dihidroxi-2-(2-metilalil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 2-alil-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-5-propil-2-vinil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 60 5-bromo-N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida
 65 N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxitiazol-4-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3'-carboximidamida

- N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 N',4'-dihidroxi-5-propil-2-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5 5'-etil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4-dihidroxi-5'-isobutil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 10 N',4-dihidroxi-5'-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-alil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-butil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 15 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbaldehído oxima
 5'-propil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-4-ol
 20 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5'-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 25 5'-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 30 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 35 2"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 6'-cloro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4-dihidroxi-5',6'-dipropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 40 N',4'-dihidroxi-2-(3-metiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5'-bromo-6'-cloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 45 6'-cloro-N',4-dihidroxi-5'-fenil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 6'-cloro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4-dihidroxi-6'-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 50 5",6'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5",6'-difluoro-4-hidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 55 4-hidroxi-6'-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbaldehído oxima
 5",6'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5",6'-difluoro-4-hidroxi-2"-metoxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 60 6'-fluoro-4-hidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 6'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 65 6-fluoro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida

- 6'-fluoro-4-idroxi-2"-metil-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 6-fluoro-4'-idroxi-2-(4-metiltiofen-3-il)-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 5 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-6-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-propil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 5'-cloro-5"-fluoro-4-idroxi-2"-metoksi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 6'-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-propil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 10 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2"-etil-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 20 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 5',6'-dicloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 30 2"-etinil-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5'-bis(trifluorometilo)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-metil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-4-ol
- 40 3",5"-difluoro-5'-propil-3'-(1H-pirazol-4-il)-[1,1':2',1"-terfenil]-4-ol
- N',4-dihidroxi-5'-fenil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 45 5'-bencil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-5'-fenetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2,5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 50 2,5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 55 2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-cloro-2-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2,3"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 60 2,3",5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 65 5"-cloro-2-fluoro-4-idroxi-2"-metoksi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida

ES 2 751 110 T3

- 2-fluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 3"-cloro-2,5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5 3"-cloro-2,5"-difluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 2"-etnil-2-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 10 5'-cloro-3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5',5"-dicloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 3"-cloro-2-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-cloro-2-fluoro-4-hidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- N',4-dihidroxi-5'-metil-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 20 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 30 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 40 N',4-dihidroxi-3",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 45 N',4-dihidroxi-3"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 50 N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 55 N',4-dihidroxi-2"-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 60 3"-cloro-4-hidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 65 N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida

ES 2 751 110 T3

- 2"-cloro-N',4-dihidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5 5"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 10 3",5',5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 3"-cloro-5',5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 20 2"-cloro-4-hidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 2",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 30 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 3",5"-difluoro-4-hidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 3"-cloro-4-hidroxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamide
- 35 2",5"-dicloro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 3",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 40 3",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-fluoro-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 45 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 3",5"-difluoro-4-hidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 50 3"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 3"-fluoro-4-hidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 2"-etil-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 55 4"-cloro-2"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 4"-cloro-3"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 60 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 65 5'-cloro-4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida

ES 2 751 110 T3

- 3"-cloro-N',4-dihidroxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2",5"-dicloro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5 3",5"-difluoro-4-hidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- N',4-dihidroxi-4",5'-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 10 N',4-dihidroxi-2",4",5'-trimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 5"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5',5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2"-cloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 20 2",5"-dicloro-5'-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 4",5'-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 30 5'-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2"-cloro-N',4-dihidroxi-5',5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4-dihidroxi-5'-metil-2"-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 40 N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 45 5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2",5'-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 50 N',4'-dihidroxi-5-metil-2-(2-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 55 N',4-dihidroxi-5'-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-4'-hidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 5-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 60 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-4'-hidroxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 65 5-cloro-2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida

ES 2 751 110 T3

- 4"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5 N',4'-dihidroxi-2-(4-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 10 2"-cloro-4"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 N',4'-dihidroxi-2-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 20 2-(benzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-indol-7-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2"-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 5"-cloro-2"-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(4-fluorobenzofuran-7-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 30 3",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-2",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-2",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 3",4",5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-3",4"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 40 5'-cloro-3",4",5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(4-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 45 5',5"-dicloro-2"-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2",5'-dicloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 50 5'-cloro-2"-fluoro-N',4-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-2"-fluoro-N',4-dihidroxi-4"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 55 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2",4"-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-4-hidroxi-2",4"-dimetoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carbonitrilo
- 5-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 60 5-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 5-cloro-2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 65 5-cloro-2-(2,5-dimetilpiridin-3-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

ES 2 751 110 T3

- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-cloro-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(naftalen-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 5 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(isoquinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 10 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-4'-hidroxi-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 15 2"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5"-metil-5"(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5-cloro-2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 20 5-cloro-N',4'-dihidroxi-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 5-cloro-2-(ciclopent-1-en-1-il)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 25 2-(ciclopent-1-en-1-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 30 5'-bromo-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-3"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 5'-bromo-N',4'-dihidroxi-2",5"-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-N',4'-dihidroxi-5"-metoxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 40 5'-bromo-4"-fluoro-N',4'-dihidroxi-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 45 2,5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5"-cloro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-2"-vinil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 50 2"-etinil-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 4-hidroxi-2"-metoxi-5"-metil-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
 5'-bromo-5"-cloro-N',4'-dihidroxi-2"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 55 5'-bromo-3",5"-difluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-3"-cloro-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-2"-cloro-5"-fluoro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 60 5'-bromo-4"-cloro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
 5'-bromo-2",5"-dicloro-N',4'-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 65 5'-bromo-2"-cloro-N',4'-dihidroxi-5"-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida

ES 2 751 110 T3

- 5-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 3-cloro-5-fluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5 3-cloro-5-fluoro-4-idroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 3,5'-dicloro-3",5,5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3'-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5'-fluoro-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 10 3-cloro-3",5,5"-trifluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 3-cloro-5,5"-difluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 15 3-cloro-5-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-3",5"-difluoro-N'-hidroxi-4-metoxi-3-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-3-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 20 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N',4'-dihidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 5'-cloro-N',4-dihidroxi-2",3-dimetil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 25 5'-cloro-5"-fluoro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-3-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5'-cloro-5"-fluoro-4-idroxi-2"-metoxi-3-metil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 30 5'-cloro-3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-3-isopropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ol
- N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 35 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-cloro-N',4-dihidroxi-2"-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4-idroxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 40 3",5"-difluoro-4-idroxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- N',4-dihidroxi-5'-isopropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 45 3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-5'-isopropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 5"-cloro-N',4-dihidroxi-5'-isopropil-2"-metoxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 4-idroxi-5'-isopropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 50 3",5"-difluoro-4-idroxi-5'-isopropil-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboxamida
- 2-(3-cianofuran-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 55 2-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 2"-ciano-N',4-dihidroxi-5'-(trifluorometil)-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- 2-(3-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N',4'-dihidroxi-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 60 5'-ciano-3",5"-difluoro-N',4-dihidroxi-[1,1':2',1"-terfenil]-3'-carboximidamida
- N',4'-dihidroxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboximidamida
- 65 4-cloro-3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida

- 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-cloro-3',5'-difluoro-N'-hidroxi-[1,1'-biphenil]-2-carboximidamida
 4-cloro-3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 5 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-indol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida
 4-cloro-3',5'-difluoro-6-(1H-indazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida
 10 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-6-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 15 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 20 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-6-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 25 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-6-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 30 3',5'-difluoro-6-(1H-indol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida
 3',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-6-il)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-5'-metil-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 35 5'-cloro-N'-hidroxi-6-(1H-indol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 5'-cloro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 2',5'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 40 3',5'-difluoro-6-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N'-hidroxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida
 45 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida
 4'-fluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-2'-metoxi-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-3'-metil-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 50 3',4',5'-trifluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 3',4'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 55 N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida
 2-(ciclopent-1-en-1-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)bencimidamida
 60 2',4'-difluoro-N'-hidroxi-6-(1H-indazol-5-il)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboximidamida
 o un éster, una amida, un carbamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1,
 que incluye una sal de tal éster, amida o carbamato.
 65 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,

junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o composición según la reivindicación 12, para su utilización como un medicamento.

5 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o composición según la reivindicación 12, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de un estado asociado con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor de estrógenos seleccionado de pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, niveles aumentados de colesterol
10 LDL, enfermedad cardiovascular, deterioro de las funciones cognitivas, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células musculares lisas vasculares, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión posparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, comportamiento obsesivo compulsivo, trastorno por déficit
15 de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, manejo de la ira, trastornos auditivos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración de la retina, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las
20 vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna, síntomas de las vías urinarias inferiores, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, sepsis, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, linfoma, aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, mesotelioma, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático.

25 15. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o composición, según la reivindicación 12, o compuesto o composición para su utilización, según la reivindicación 13 o 14, junto con un agente terapéutico adicional, para administración simultánea, secuencial o separada.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- WO 2004099122 A
- WO 2004103941 A
- WO 2006105442 A
- WO 2009130434 A

Literatura no patente citada en la descripción

15

- LUNZ ; SHLAES T A ; CUNDLAH C ; DZIENNIS S E ; LYLE R E ; BETHEA C L. Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs. *Endocrine*, 1999, vol. 11, 257-267
- D. LESUISSE et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, vol. 11, 1709-1712
- C. YANG et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 12, 2553-2570
- F. MINUTOLO et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 11, 1247-1257
- S. BYRN et al. *Pharmaceutical Research*, 1995, vol. 12 (7), 954-954
- Water-Insoluble Drug Formulation. CRC Press, 553
- T. HIGUCHI ; V. STELLA. Prodrugs as Novel Delivery Systems. A. C. S. *Symposium Series*, 1976, vol. 14
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985
- Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987
- A. MEIJERE ; F. DIEDERICH. *Metal-catalyzed Cross-coupling reactions*, 2004
- N. MIYAURA et al. *Chem. Rev.*, 1995, vol. 7, 2457-2483
- *Mol Pharmacol*, 1998, vol. 54, 105-112
- *Endocrinology*, 2002, vol. 143, 1558-1561