

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 226**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 233/64</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 407/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4164</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2010 PCT/US2010/054289**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056652**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010 E 10779364 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2493862**

54 Título: **Derivados de imidazol como inhibidores de IDO**

30 Prioridad:

**28.10.2009 US 255762 P**

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

**14.02.2017**

73 Titular/es:

**NEWLINK GENETICS CORPORATION (100.0%)  
2503 South Loop Drive, Building 5, Suite 5100  
Ames, IA 50010-8646, US**

72 Inventor/es:

**MAUTINO, MARIO, R.;;  
KUMAR, SANJEEV;;  
JAIPURI, FIROZ;;  
WALDO, JESSE;;  
KESHARWANI, TANAY y  
ZHANG, XIAOXIA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

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

**ES 2 601 226 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol como inhibidores de IDO.

## 5 Antecedentes de la invención

## Campo de la invención

La presente descripción se refiere a compuestos que se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la inmunosupresión mediada por la indolamina 2,3-dioxigenasa.

## Resumen de la técnica relacionada

El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial necesario para la biosíntesis de proteínas, niacina y el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina). La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (también conocida como INDO o IDO) cataliza la etapa primera y limitante de la velocidad en la degradación de L-triptófano a N-formil-quinurenina. En células humanas, la estimulación de IFN- $\gamma$  induce la activación de IDO, que conduce a una reducción drástica de Trp, deteniendo así el crecimiento de patógenos intracelulares dependientes de Trp tales como *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*. La actividad de IDO también tiene un efecto antiproliferativo en muchas células tumorales, y se ha observado la inducción de IDO in vivo durante el rechazo de tumores alogénicos, indicando una posible función de esta enzima en el proceso de rechazo de tumor.

Se ha observado que células HeLA cocultivadas con linfocitos de sangre periférica (PBL) adquieren un fenotipo inmunoinhibidor a través de la regulación por aumento de la actividad de IDO. Se cree que una reducción de la proliferación de PBL tras tratamiento con interleuquina-2 (IL-2) es resultado de la IDO liberada por las células tumorales en respuesta a la secreción de IFN- $\gamma$  por los PBL. Este efecto era invertido por tratamiento con 1-metil-triptófano (1MT), un inhibidor específico de IDO. Se ha propuesto que la actividad de la IDO en células tumorales puede servir para dificultar respuestas antitumorales (Logan, et al., 2002, *Immunology*, 105: 478-87).

Varias líneas de evidencias sugieren que la IDO está implicada en la inducción de la tolerancia inmunitaria. Estudios de gestación de mamíferos, resistencia tumoral, infecciones crónicas y enfermedades autoinmunitarias, han mostrado que las células que expresan IDO pueden suprimir respuestas de linfocitos T y promover tolerancia. Se ha observado catabolismo de Trp acelerado en enfermedades y trastornos asociados con activación inmunitaria celular, tal como infección, tumor maligno, enfermedades autoinmunitarias y SIDA, así como durante la gestación. Se ha propuesto que IDO es inducida de forma crónica por la infección por el VIH, y además aumenta por infecciones oportunistas, y que la pérdida crónica de Trp inicia mecanismos responsables de caquexia, demencia y diarrea y posiblemente inmunosupresión de pacientes con SIDA (Brown, et al., 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294: 425-35). Para este fin, recientemente se ha mostrado que la inhibición de IDO puede potenciar los niveles de linfocitos T específicos de virus, y simultáneamente, reducir el número de macrófagos infectados víricamente en un modelo de ratón de VIH (Portula et al., 2005, *Blood*, 106:2382-90).

Se cree que IDO tiene una función en los procesos de inmunosupresión que previenen el rechazo fetal en el útero. Hace más de 40 años, se observó que durante la gestación, embriones de mamífero genéticamente dispares sobreviven a pesar de lo previsto por la inmunología de trasplante de tejido (Medawar, 1953, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 7: 320-38). La separación anatómica de la madre y el feto y la inmadurez antigénica del feto no pueden explicar completamente la supervivencia de aloinjerto fetal. Recientemente la atención se ha centrado en la tolerancia inmunológica de la madre. Debido a que IDO es expresada por células sincitiotrofoblastos humanas y la concentración de triptófano sistémico disminuye durante la gestación normal, se planteó la hipótesis de que la expresión de IDO en la interfase materna-fetal es necesaria para prevenir el rechazo inmunológico de los aloinjertos fetales. Para ensayar esta hipótesis, ratones en gestación (que portaban fetos singénicos y alogénicos) se expusieron a 1MT, y se observó un rápido rechazo inducido por linfocitos T de todos los embriones alogénicos. Por lo tanto, mediante el catabolismo del triptófano, parece que el embrión de mamífero suprime la actividad de linfocitos T y se defiende a sí mismo contra el rechazo, y el bloqueo del catabolismo del triptófano durante la gestación murina permite que los linfocitos T maternos provoquen el rechazo de aloinjerto fetal (Munn, et al., 1998, *Science* 281: 1191-3).

Otra prueba de un mecanismo de resistencia inmunitaria contra tumores basado en la degradación del triptófano por la IDO viene de la observación de que la mayoría de los tumores humanos expresan IDO de forma constitutiva, y que la expresión de IDO por células tumorales de ratones inmunógenas previene su rechazo por ratones

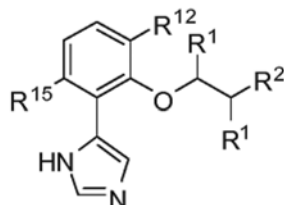
- preinmunizados. Este efecto se lleva a cabo por una falta de acumulación de linfocitos T específicos en el sitio del tumor y se puede invertir parcialmente por tratamiento sistémico de los ratones con un inhibidor de IDO, en ausencia de toxicidad perceptible. Por lo tanto, se sugirió que la eficacia de la vacunación terapéutica de pacientes con cáncer se podría mejorar con la administración concomitante de un inhibidor de IDO (Uyttenhove et al., 2003, *Nature Med.*, 9: 1269-74). También se ha mostrado que el inhibidor de IDO, 1MT, puede tener efecto sinérgico con agentes quimioterapéuticos para reducir el crecimiento tumoral en ratones, sugiriendo que la inhibición de IDO también puede potenciar la actividad antitumoral de terapias citotóxicas convencionales (Muller et al., 2005, *Nature Med.*, 11:312-9).
- 10 Un mecanismo que contribuye a la falta de respuesta inmunológica frente a tumores puede ser la presentación de antígenos tumorales por APC del hospedante tolerogénicas. También se ha descrito un subconjunto de células presentadoras de antígeno (APC) que expresan IDO humana, que coexpresaban CD 123 (IL3RA) y CCR6 e inhibían la proliferación de linfocitos T. Las células dendríticas positivas para CD123 tanto maduras como inmaduras suprimían la actividad de linfocitos T, y esta actividad de supresión de IDO era bloqueada por 1MT (Munn, et al., 15 2002, *Science* 297: 1867-70). También se ha demostrado que los ganglios linfáticos drenadores de tumores de ratones (TDLN) contienen un subconjunto de células dendríticas plasmacitoides (pDC) que expresan de forma constitutiva niveles inmunosupresores de IDO. A pesar de comprender solo 0,5% de las células de ganglios linfáticos, in vitro, estas pDC suprimían fuertemente las respuestas de linfocitos T a antígenos presentados por las propias pDC y también, de una forma dominante, suprimían las respuestas de linfocitos T a antígenos de terceros presentados por APC no supresoras. Dentro de la población de pDC, la mayoría de la actividad supresora mediada por IDO funcional se separaba con un nuevo subconjunto de pDC que coexpresaban el marcador CD 19 de linaje B. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que la supresión mediada por IDO por pDC en TDLN crea un microentorno local que es fuertemente supresor de respuestas de linfocitos T antitumorales del hospedante (Munn, et al., 2004, *J. Clin. Invest.*, 114(2): 280-90).
- 25 La IDO degrada el resto de indol del triptófano, serotonina y melatonina, e inicia la producción de metabolitos neuroactivos e inmunorreguladores, conocidos colectivamente como quinureninas. Mediante la reducción drástica local de triptófano y aumento proapoptótico de quinureninas, la IDO expresada por células dendríticas (DC) puede afectar mucho a la proliferación y supervivencia de linfocitos T. La inducción de IDO en DC podría ser un mecanismo común de tolerancia de eliminación dirigida por linfocitos T reguladores. Debido a que se puede esperar que dichas respuestas tolerogénicas operen en una variedad de afecciones fisiopatológicas, el metabolismo del triptófano y la producción de quinurenina pueden representar una interfase crucial entre los sistemas inmunitario y nervioso (Grohmann, et al., 2003, *Trends Immunol.*, 24: 242-8).
- 30 Se están desarrollando moléculas pequeñas inhibitoras de IDO para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con IDO tal como las descritas antes. Por ejemplo, la publicación WO 99/29310 describe procedimientos para alterar la inmunidad mediada por linfocitos T, que comprenden alterar concentraciones extracelulares locales de triptófano y metabolitos de triptófano, usando un inhibidor de IDO tal como el 1-metil-DL-triptófano, p-(3-benzofuranil)-DL-alanina, p-[3-benzo(b)tienil]-DL-alanina, y 6-nitro-L-triptófano (Munn, 1999). En el documento WO 03/087347, también publicado como patente europea 1501918, se describen procedimientos para hacer células presentadoras de antígeno para mejorar o reducir la tolerancia de linfocitos T (Munn, 2003). Se describen además compuestos que tiene actividad inhibitora de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en el documento WO 2004/094409; y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0234623 se dirige a procedimientos de tratamiento de un sujeto con un cáncer o una infección por la administración de un inhibidor de indolamina-2,3-dioxigenasa en combinación con otras 45 modalidades terapéuticas.
- A la luz de los datos experimentales que indican una función para la IDO en la inmunosupresión, resistencia y/o rechazo tumoral, infecciones crónicas, infección por VIH, SIDA (que incluye sus manifestaciones tales como caquexia, demencia y diarrea), las enfermedades o trastornos autoinmunitarios (tales como la artritis reumatoide), y 50 tolerancia inmunológica y prevención del rechazo fetal en el útero, son deseables agentes terapéuticos dirigidos a la supresión de la degradación del triptófano por inhibición de la actividad de IDO. Los inhibidores de IDO se pueden usar para activar linfocitos T y por lo tanto mejorar la activación de linfocitos T cuando los linfocitos T son suprimidos por el embarazo, tumor maligno o un virus tal como el VIH. La inhibición de IDO también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos tales como 55 la depresión. Los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente memoria ayudan a satisfacer la necesidad actual de moduladores de IDO.

El documento WO 2009/073620, publicado el 29 de octubre de 2009, y el documento WO 2009/132238 describen inhibidores de IDO.

**Resumen de la invención**

En un aspecto, la invención comprende compuestos de acuerdo con la fórmula VIIe

5



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, R<sup>12</sup> y R<sup>15</sup> se define cada uno en el presente documento.

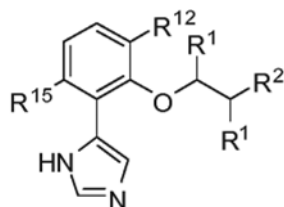
10 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de acuerdo con la fórmula anterior.

En otro aspecto, estos compuestos y composiciones se proporcionan para usar en un procedimiento para el tratamiento de la inmunosupresión mediada por la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva inhibidora de indolamina 2,3-dioxigenasa de dicho compuesto o composición.

15

**Descripción detallada de la invención**

20 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula



un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada R<sup>1</sup> es hidrógeno;

25

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

R<sup>15</sup> es hidrógeno; y

R<sup>2</sup> es arilo sustituido con un grupo R<sup>20</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo R<sup>21</sup>, donde

R<sup>20</sup> es -C(O)R, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)OR, -N(H)C(O)N(H)R;

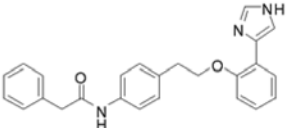
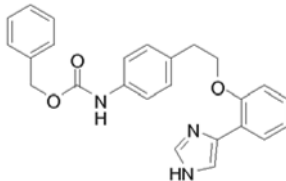
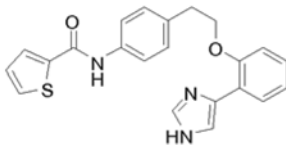
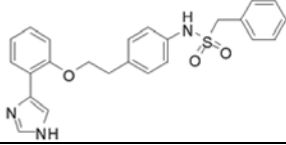
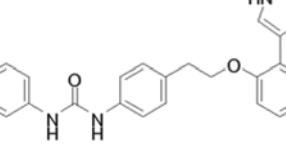
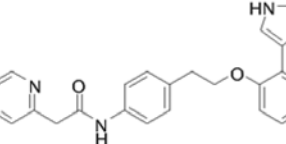
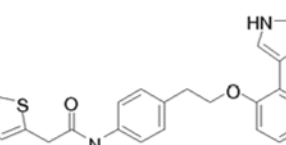
R<sup>21</sup> es halógeno o trifluorometilo; y

30

R es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

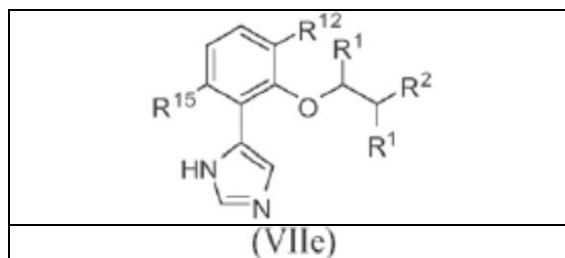
35

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto que es,

	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-fenilacetamida;
	4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenilcarbamato de bencilo;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida;
	1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-3-fenilurea;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida;
	o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable

La invención comprende además subgéneros en los que los sustituyentes se seleccionan como todas y cada una de las combinaciones de una o más fórmulas estructurales (VII), R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>20</sup>, y R<sup>21</sup>, como se definen en el 5 presente documento, incluyendo sin limitación los siguientes:

La fórmula estructura es de fórmula VIIe:



R<sup>1</sup> se selecciona de uno del siguiente grupo (1b):  
**(1b)** cada grupo R<sup>1</sup> es hidrógeno.

5

R<sup>12</sup> se selecciona de uno del siguiente grupo (2a):  
**(2a)** hidrógeno.

R<sup>15</sup> se selecciona de uno del siguiente grupo (3a):

10 **(3a)** hidrógeno.

R<sup>2</sup> se selecciona de uno de los siguientes grupos (4i), (4l) y (4q):

**(4i)** arilo sustituido con un grupo R<sup>20</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo R<sup>21</sup>.

**(4l)** sustituido con un grupo R<sup>20</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo R<sup>21</sup>.

15 **(4q)** cualquiera de los grupos (4i) - (4l), donde R<sup>2</sup> está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> y sustituido con un grupo R<sup>21</sup>

R<sup>20</sup>, se selecciona de uno de los siguientes grupos (5a)-(5l):

**(5a)** -C(O)R, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R o -N(H)C(O)OR.

**(5c)** -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)OR, o -N(H)C(O)N(H)R.

20 **(5d)** -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)OR, o -N(H)C(O)N(H)R.

**(5e)** -C(O)R.

**(5i)** -N(H)S(O)<sub>2</sub>R.

**(5j)** -N(H)C(O)R.

**(5k)** -N(H)C(O)OR.

25 **(5l)** -N(H)C(O)N(H)R.

R<sup>21</sup>, cuando está presente, se selecciona de uno de los siguientes grupos (6a) - (6c):

**(6a)** halógeno.

30 **(6b)** trifluorometilo.

**(6c)** hidrógeno (es decir, R<sup>2</sup> no está sustituido con R<sup>21</sup>).

R se selecciona de uno de los siguientes grupos (7a) - (7u):

35 **(7a)** arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

**(7b)** arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

40 **(7c)** aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>10</sup>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heterociclilo,

45 **(7d)** aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

**(7e)** aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

**(7f)** aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

50 **(7g)** heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>,

donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

**(7h)** heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

**(7i)** fenilo, tienilo, piridilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, piperidino, piridono, pirimidindionilo, bencilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, morfolinilmetilo, donde cada uno de los grupos heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

**(7j)** fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo, tien-2-ilo, ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo, pirimidin-2,4-dion-5-ilo, bencilo, tien-2-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-aminotiazol-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, o morfolin-4-ilmetilo.

**(7l)** fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo, tien-2-ilo, ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo, pirimidin-2,4-dion-5-ilo, bencilo, tien-2-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-aminotiazol-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo o morfolin-4-ilmetilo.

**(7m)** 2-aminociclohexilo.

**(7n)** *trans*-2-aminociclohexilo.

**(7o)** *cis*-2-aminociclohexilo.

**(7p)** fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo, o tien-2-ilo.

**(7q)** ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo, o pirimidin-2,4-dion-5-ilo.

**(7r)** bencilo, tien-2-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-aminotiazol-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, o morfolin-4-ilmetilo.

**(7s)** bencilo.

**(7t)** tien-2-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-aminotiazol-4-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, o pirazin-2-ilmetilo.

**(7u)** tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, o morfolin-4-ilmetilo.

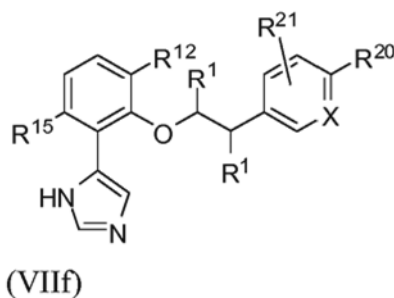
35

Realizaciones particulares de este aspecto de la invención incluyen compuestos de fórmula VIIe, cada uno como se define en cada una de las siguientes filas, donde cada entrada es un número de grupo como se ha definido antes (p. ej., (1b) se refiere a R<sup>1</sup> es hidrógeno), y un guion "-" indica que la variable es como se define para la fórmula (VII) o se define de acuerdo con una cualquiera de las definiciones de variables aplicables **(1a)-(7u)** [p. ej., cuando R<sup>1</sup> es un

40 guion, puede ser como se define para la reivindicación 1 o una cualquiera de las definiciones **(1a)-(1b)**]:

	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R
(7)-128	-	-	-	4i	5a	6a	-
(7)-130	-	-	-	4m	5a	6a	-
(7)-138	-	-	-	4i	5c	6a	-
(7)-143	-	-	-	4i	5d	6a	-
(7)-148	-	-	-	4i	5a	6b	-
(7)-158	-	-	-	4i	5c	6b	-
(7)-163	-	-	-	4i	5d	6b	-
(7)-168	-	-	-	4i	5a	6c	-
(7)-178	-	-	-	4i	5c	6c	-
(7)-183	-	-	-	4i	5d	6c	-

En otra realización, el compuesto es de fórmula (VIIf)



5

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es -C(H)=;

cada R<sup>1</sup> es independientemente hidrógeno;

10 R<sup>12</sup> es hidrógeno;

R<sup>15</sup> es hidrógeno; y

R<sup>20</sup> es -C(O)R, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)OR, -N(H)C(O)N(H)R;

R<sup>21</sup> es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y

15 cada R es independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

La invención comprende además subgéneros de fórmula (VIIf) en la que los sustituyentes se seleccionan como

20 todas y cada una de las combinaciones de uno o más de X, R, R<sup>1</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, como se definen en el presente documento, incluyendo sin limitación los siguientes:

X se selecciona de uno del siguiente grupo (8a):

(8a) -C(H)=.

25 R<sup>1</sup> se selecciona de (1b), como se ha definido antes.

R<sup>12</sup> se selecciona de (2a), como se ha definido antes.

R<sup>15</sup> se selecciona de (3a), como se ha definido antes.

R<sup>20</sup> se selecciona de uno de los grupos (5a) - (51), como se han definido antes.

R<sup>21</sup> se selecciona de uno de los grupos (6a) - (6c), como se han definido antes.

30 R se selecciona de uno de los grupos (7a) - (7u), como se han definido antes.



Realizaciones particulares adicionales de los compuestos de fórmula (VII $f$ ) son cada una como se definen en cada una de las siguientes filas, donde cada entrada es un número de grupo como se ha definido antes (p. ej., (1b) se refiere a R<sup>1</sup> es hidrógeno), y un guion "-" indica que la variable es como se define para la fórmula (VII $f$ ) o se define de acuerdo con una cualquiera de las definiciones de variables aplicables **(1a)-(8b)** [p. ej., cuando R<sup>15</sup> es un guion, 5 puede ser como se define para la fórmula (VII $f$ ) o una cualquiera de las definiciones **(3a)-(3b)**]:

	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R	X
(7f)-1	1b	2a	-	5c	-	-	8a
(7f)-2	1b	2a	-	5c	-	7c	8a
(7f)-3	1b	2a	-	5c	-	7e	8a
(7f)-4	1b	2a	-	5c	-	7i	8a
(7f)-5	1b	2a	-	5c	-	7l	8a
(7f)-6	1b	2a	-	5c	6a	-	8a
(7f)-7	1b	2a	-	5c	6a	7c	8a
(7f)-8	1b	2a	-	5c	6a	7e	8a
(7f)-9	1b	2a	-	5c	6a	7i	8a
(7f)-10	1b	2a	-	5c	6a	7l	8a
(7f)-11	1b	2a	-	5c	6b	-	8a
(7f)-12	1b	2a	-	5c	6b	7c	8a
(7f)-13	1b	2a	-	5c	6b	7e	8a
(7f)-14	1b	2a	-	5c	6b	7i	8a
(7f)-15	1b	2a	-	5c	6b	7l	8a
(7f)-18	1b	2a	-	5c	6c	7e	8a
(7f)-19	1b	2a	-	5c	6c	7i	8a
(7f)-20	1b	2a	-	5c	6c	7l	8a
(7f)-21	1b	2a	3a	5c	-	-	8a
(7f)-22	1b	2a	3a	5c	-	7c	8a
(7f)-23	1b	2a	3a	5c	-	7e	8a
(7f)-24	1b	2a	3a	5c	-	7i	8a
(7f)-25	1b	2a	3a	5c	-	7l	8a
(7f)-26	1b	2a	3a	5c	6a	-	8a
(7f)-27	1b	2a	3a	5c	6a	7c	8a
(7f)-28	1b	2a	3a	5c	6a	7e	8a
(7f)-29	1b	2a	3a	5c	6a	7i	8a
(7f)-30	1b	2a	3a	5c	6a	7l	8a
(7f)-31	1b	2a	3a	5c	6b	-	8a
(7f)-32	1b	2a	3a	5c	6b	7c	8a

(7f)-16	1b	2a	-	5c	6c	-	8a
(7f)-17	1b	2a	-	5c	6c	7c	8a

(7f)-33	1b	2a	3a	5c	6b	7e	8a
(7f)-34	1b	2a	3a	5c	6b	7i	8a

	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R	X
(7f)-35	1b	2a	3a	5c	6b	7l	8a
(7f)-36	1b	2a	3a	5c	6c	-	8a
(7f)-37	1b	2a	3a	5c	6c	7c	8a
(7f)-38	1b	2a	3a	5c	6c	7e	8a
(7f)-39	1b	2a	3a	5c	6c	7i	8a
(7f)-40	1b	2a	3a	5c	6c	7l	8a

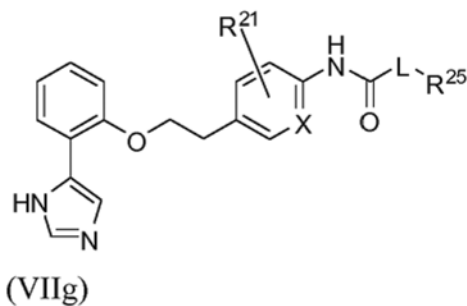
(7f)-61	1b	2a	-	5d	-	-	8a
(7f)-62	1b	2a	-	5d	-	7c	8a
(7f)-63	1b	2a	-	5d	-	7e	8a
(7f)-64	1b	2a	-	5d	-	7i	8a
(7f)-65	1b	2a	-	5d	-	7l	8a

	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R	X
(7f)-66	1b	2a	-	5d	6a	-	8a
(7f)-67	1b	2a	-	5d	6a	7c	8a
(7f)-68	1b	2a	-	5d	6a	7e	8a
(7f)-69	1b	2a	-	5d	6a	7i	8a
(7f)-70	1b	2a	-	5d	6a	7l	8a
(7f)-71	1b	2a	-	5d	6b	-	8a
(7f)-72	1b	2a	-	5d	6b	7c	8a
(7f)-73	1b	2a	-	5d	6b	7e	8a
(7f)-74	1b	2a	-	5d	6b	7i	8a
(7f)-75	1b	2a	-	5d	6b	7l	8a
(7f)-76	1b	2a	-	5d	6c	-	8a
(7f)-77	1b	2a	-	5d	6c	7c	8a
(7f)-78	1b	2a	-	5d	6c	7e	8a
(7f)-79	1b	2a	-	5d	6c	7i	8a
(7f)-80	1b	2a	-	5d	6c	7l	8a

(7f)-81	1b	2a	3a	5d	-	-	8a
(7f)-82	1b	2a	3a	5d	-	7c	8a
(7f)-83	1b	2a	3a	5d	-	7e	8a
(7f)-84	1b	2a	3a	5d	-	7i	8a
(7f)-85	1b	2a	3a	5d	-	7l	8a
(7f)-86	1b	2a	3a	5d	6a	-	8a
(7f)-87	1b	2a	3a	5d	6a	7c	8a
(7f)-88	1b	2a	3a	5d	6a	7e	8a
(7f)-89	1b	2a	3a	5d	6a	7i	8a
(7f)-90	1b	2a	3a	5d	6a	7l	8a
(7f)-91	1b	2a	3a	5d	6b	-	8a
(7f)-92	1b	2a	3a	5d	6b	7c	8a
(7f)-93	1b	2a	3a	5d	6b	7e	8a
(7f)-94	1b	2a	3a	5d	6b	7i	8a
(7f)-95	1b	2a	3a	5d	6b	7l	8a
(7f)-96	1b	2a	3a	5d	6c	-	8a

	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R	X
(7f)-97	1b	2a	3a	5d	6c	7c	8a
(7f)-98	1b	2a	3a	5d	6c	7e	8a
(7f)-99	1b	2a	3a	5d	6c	7i	8a
(7f)-100	1b	2a	3a	5d	6c	7l	8a

En otra realización, el compuesto es de fórmula (VII g)



5

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es -C(H)=;

L es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(H)-;

R<sup>25</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterociclilo, donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, está cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>11</sup>, donde cada R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo, o arilo; y R<sup>21</sup> es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo.

La invención comprende además subgéneros de fórmula (VII f) en los que los sustituyentes se seleccionan como todas y cada una de las combinaciones de uno o más de L, X, R<sup>21</sup> y R<sup>25</sup>, como se definen en el presente documento, incluyendo sin limitación, las siguientes:

10

R<sup>21</sup> se selecciona de uno de los grupos (6a) - (6c), como se han definido antes.

X se selecciona de uno de los grupos (8a) - (8b), como se han definido antes.

L se selecciona de uno de los siguientes grupos (9a) - (9g):

15

(9a) un enlace -CH<sub>2</sub>-.

(9b) -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N(H)-.

(9c) -O- o -N(H)-.

(9d) -CH<sub>2</sub>-.

(9e) -O-.

20

(9f) -N(H)-

(9g) un enlace.

R<sup>25</sup> se selecciona de uno de los siguientes grupos (10a) - (10s)

25 (10a) arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterociclilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

(10b) arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup> donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo,

30 (10c) arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

(10d) arilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

35 (10e) fenilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

(10f) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

(10g) heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heterociclilo.

40 (10h) fenilo, tienilo, piridilo, ciclohexilo, tetrahidropirano, piperidino, piridono, pirimidino, imidazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, morfolinilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 (10i) fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo, tien-2-ilo, ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo, pirimidin-2,4-dion-5-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o morfolin-4-ilo.

50 (10k) fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo, tien-2-ilo, ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo, pirimidin-2,4-dion-5-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o morfolin-4-ilo.

(10l) 2-aminociclohexilo.

55 (10m) *trans*-2-aminociclohexilo.

(10n) *cis*-2-aminociclohexilo.

(10o) fenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 3-(3-tetrahidrofur-3-il)fenilo, 2-aminopirid-3-ilo o tien-2-ilo.

**(10p)** ciclohexilo, 2-aminociclohexilo, *trans*-2-aminociclohexilo, *cis*-2-aminociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, pirid-2-on-3-ilo o pirimidin-2,4-dion-5-ilo.

**(10q)** fenilo, tienilo, imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o morfolin-4-ilo.

5 **(10r)** fenilo, tien-2-ilo, imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo.

**(10s)** tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o morfolin-4-ilo.

Realizaciones particulares adicionales de los compuestos de fórmula (VIIg) son cada una como se definen en cada una de las siguientes filas, donde cada entrada es un número de grupo como se ha definido antes (p. ej., (1b) se refiere a R<sup>1</sup> es hidrógeno), y un guion "-" indica que la variable es como se define para la fórmula (VIIg) o se define de acuerdo con una cualquiera de las definiciones de variables aplicables **(1a)-(10s)** [p. ej., cuando R<sup>21</sup> es un guion, puede ser como se define para la fórmula (VIIg) o una cualquiera de las definiciones **(6a)-(6c)**]:

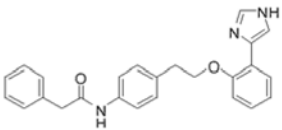
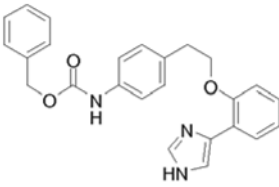
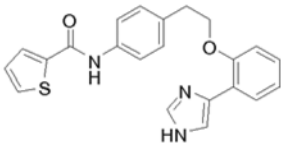
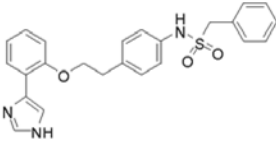
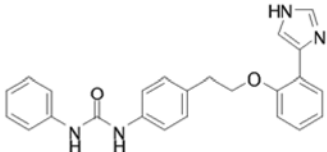
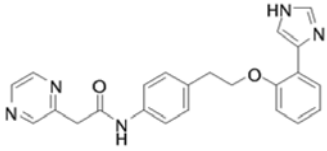
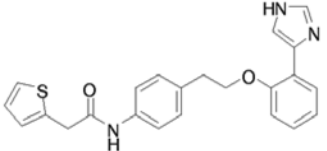
	R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>
<b>(7g)-1</b>	6a	8a	9a	10b	<b>(7g)-20</b>	6a	8a	9c	10e	<b>(7g)-39</b>	6a	8a	9e	10g
<b>(7g)-2</b>	6a	8a	9a	10e	<b>(7g)-21</b>	6a	8a	9c	10g	<b>(7g)-40</b>	6a	8a	9e	10h
<b>(7g)-3</b>	6a	8a	9a	10g	<b>(7g)-22</b>	6a	8a	9c	10h	<b>(7g)-41</b>	6a	8a	9e	10i
<b>(7g)-4</b>	6a	8a	9a	10h	<b>(7g)-23</b>	6a	8a	9c	10i	<b>(7g)-42</b>	6a	8a	9e	10k
<b>(7g)-5</b>	6a	8a	9a	10i	<b>(7g)-24</b>	6a	8a	9c	10k	<b>(7g)-43</b>	6a	8a	9e	10l
<b>(7g)-6</b>	6a	8a	9a	10k	<b>(7g)-25</b>	6a	8a	9c	10l	<b>(7g)-44</b>	6a	8a	9e	10m
<b>(7g)-7</b>	6a	8a	9a	10l	<b>(7g)-26</b>	6a	8a	9c	10m	<b>(7g)-45</b>	6a	8a	9e	10n
<b>(7g)-8</b>	6a	8a	9a	10m	<b>(7g)-27</b>	6a	8a	9c	10n	<b>(7g)-46</b>	6a	8a	9f	10b
<b>(7g)-9</b>	6a	8a	9a	10n	<b>(7g)-28</b>	6a	8a	9c	10b	<b>(7g)-47</b>	6a	8a	9f	10c
<b>(7g)-10</b>	6a	8a	9b	10b	<b>(7g)-29</b>	6a	8a	9d	10e	<b>(7g)-48</b>	6a	8a	9f	10g
<b>(7g)-11</b>	6a	8a	9b	10e	<b>(7g)-30</b>	6a	8a	9d	10g	<b>(7g)-49</b>	6a	8a	9f	10h
<b>(7g)-12</b>	6a	8a	9b	10g	<b>(7g)-31</b>	6a	8a	9d	10h	<b>(7g)-50</b>	6a	8a	9f	10i
<b>(7g)-13</b>	6a	8a	9b	10h	<b>(7g)-32</b>	6a	8a	9d	10i	<b>(7g)-51</b>	6a	8a	9f	10k
<b>(7g)-14</b>	6a	8a	9b	10i	<b>(7g)-33</b>	6a	8a	9d	10k	<b>(7g)-52</b>	6a	8a	9f	10l
<b>(7g)-15</b>	6a	8a	9b	10k	<b>(7g)-34</b>	6a	8a	9d	10l	<b>(7g)-53</b>	6a	8a	9f	10m
<b>(7g)-16</b>	6a	8a	9b	10l	<b>(7g)-35</b>	6a	8a	9d	10m	<b>(7g)-54</b>	6a	8a	9g	10n
<b>(7g)-17</b>	6a	8a	9b	10m	<b>(7g)-36</b>	6a	8a	9d	10n	<b>(7g)-55</b>	6a	8a	9g	10b
<b>(7g)-18</b>	6a	8a	9b	10n	<b>(7g)-37</b>	6a	8a	9e	10b	<b>(7g)-56</b>	6a	8a	9g	10c
<b>(7g)-19</b>	6a	8a	9c	10b	<b>(7g)-38</b>	6a	8a	9c	10c	<b>(7g)-57</b>	6a	8a	9g	10g

	R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>
(7g)-58	6a	8a	9g	10h	(7g)-89	6b	8a	9c	10m	(7g)-112	6b	8a	9f	10h
(7g)-59	6a	8a	9g	10i	(7g)-90	6b	8a	9c	10n	(7g)-113	6b	8a	9f	10i
(7g)-60	6a	8a	9g	10k	(7g)-91	6b	8a	9c	10b	(7g)-114	6b	8a	9f	10k
(7g)-61	6a	8a	9g	10l	(7g)-92	6b	8a	9d	10e	(7g)-115	6b	8a	9f	10l
(7g)-62	6a	8a	9g	10m	(7g)-93	6b	8a	9d	10g	(7g)-116	6b	8a	9f	10m
(7g)-63	6a	8a	9g	10n	(7g)-94	6b	8a	9d	10h	(7g)-117	6b	8a	9g	10n
(7g)-64	6b	8a	9a	10b	(7g)-95	6b	8a	9d	10i	(7g)-118	6b	8a	9g	10b
(7g)-65	6b	8a	9a	10e	(7g)-96	6b	8a	9d	10k	(7g)-119	6b	8a	9g	10c
(7g)-66	6b	8a	9a	10g	(7g)-97	6b	8a	9d	10l	(7g)-120	6b	8a	9g	10g
(7g)-67	6b	8a	9a	10h	(7g)-98	6b	8a	9d	10m	(7g)-121	6b	8a	9g	10h
(7g)-68	6b	8a	9a	10i	(7g)-99	6b	8a	9d	10n	(7g)-122	6b	8a	9g	10i
(7g)-69	6b	8a	9a	10k	(7g)-100	6b	8a	9c	10b	(7g)-123	6b	8a	9g	10k
(7g)-70	6b	8a	9a	10l	(7g)-101	6b	8a	9c	10e	(7g)-124	6b	8a	9g	10l
(7g)-71	6b	8a	9a	10m	(7g)-102	6b	8a	9c	10g	(7g)-125	6b	8a	9g	10m
(7g)-72	6b	8a	9a	10n	(7g)-103	6b	8a	9c	10h	(7g)-126	6b	8a	9g	10n
(7g)-73	6b	8a	9b	10b	(7g)-104	6b	8a	9c	10i	(7g)-127	6c	8a	9a	10b
(7g)-74	6b	8a	9b	10e	(7g)-105	6b	8a	9c	10k	(7g)-128	6c	8a	9a	10c
(7g)-75	6b	8a	9b	10g	(7g)-106	6b	8a	9c	10l	(7g)-129	6c	8a	9a	10g
(7g)-76	6b	8a	9b	10h	(7g)-107	6b	8a	9c	10m	(7g)-130	6c	8a	9a	10h
(7g)-77	6b	8a	9b	10i	(7g)-108	6b	8a	9c	10n					
(7g)-78	6b	8a	9b	10k	(7g)-109	6b	8a	9f	10b					
(7g)-79	6b	8a	9b	10l	(7g)-110	6b	8a	9f	10e					
(7g)-80	6b	8a	9b	10m	(7g)-111	6b	8a	9f	10g					
(7g)-81	6b	8a	9b	10n										
(7g)-82	6b	8a	9c	10b										
(7g)-83	6b	8a	9c	10e										
(7g)-84	6b	8a	9c	10g										
(7g)-85	6b	8a	9c	10h										
(7g)-86	6b	8a	9c	10i										
(7g)-87	6b	8a	9c	10k										
(7g)-88	6b	8a	9c	10l										

	R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>
(7g)-131	6c	8a	9a	10i	(7g)-150	6c	8a	9c	10k	(7g)-169	6c	8a	9c	10l
(7g)-132	6c	8a	9a	10k	(7g)-151	6c	8a	9c	10l	(7g)-170	6c	8a	9c	10m
(7g)-133	6c	8a	9a	10l	(7g)-152	6c	8a	9c	10m	(7g)-171	6c	8a	9c	10n
(7g)-134	6c	8a	9a	10m	(7g)-153	6c	8a	9c	10n	(7g)-172	6c	8a	9f	10b
(7g)-135	6c	8a	9a	10n	(7g)-154	6c	8a	9c	10b	(7g)-173	6c	8a	9f	10c
(7g)-136	6c	8a	9b	10b	(7g)-155	6c	8a	9d	10e	(7g)-174	6c	8a	9f	10g
(7g)-137	6c	8a	9b	10e	(7g)-156	6c	8a	9d	10g	(7g)-175	6c	8a	9f	10h
(7g)-138	6c	8a	9b	10g	(7g)-157	6c	8a	9d	10h	(7g)-176	6c	8a	9f	10i
(7g)-139	6c	8a	9b	10h	(7g)-158	6c	8a	9d	10i	(7g)-177	6c	8a	9f	10k
(7g)-140	6c	8a	9b	10i	(7g)-159	6c	8a	9d	10k	(7g)-178	6c	8a	9f	10l
(7g)-141	6c	8a	9b	10k	(7g)-160	6c	8a	9d	10l	(7g)-179	6c	8a	9f	10m
(7g)-142	6c	8a	9b	10l	(7g)-161	6c	8a	9d	10m	(7g)-180	6c	8a	9g	10n
(7g)-143	6c	8a	9b	10m	(7g)-162	6c	8a	9d	10n	(7g)-181	6c	8a	9g	10b
(7g)-144	6c	8a	9b	10n	(7g)-163	6c	8a	9e	10b	(7g)-182	6c	8a	9g	10c
(7g)-145	6c	8a	9c	10b	(7g)-164	6c	8a	9e	10c	(7g)-183	6c	8a	9g	10g
(7g)-146	6c	8a	9c	10e	(7g)-165	6c	8a	9e	10g	(7g)-184	6c	8a	9g	10h
(7g)-147	6c	8a	9c	10g	(7g)-166	6c	8a	9e	10h	(7g)-185	6c	8a	9g	10i
(7g)-148	6c	8a	9c	10h	(7g)-167	6c	8a	9e	10i	(7g)-186	6c	8a	9g	10k
(7g)-149	6c	8a	9c	10i	(7g)-168	6c	8a	9e	10k	(7g)-187	6c	8a	9g	10l

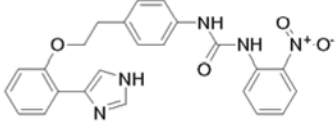
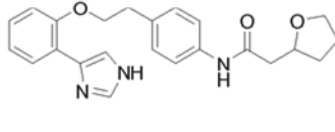
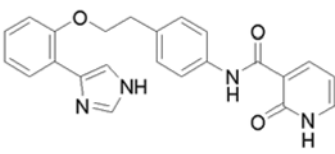
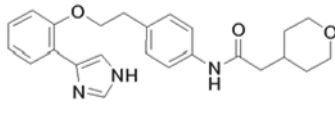
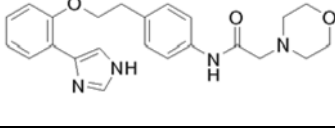
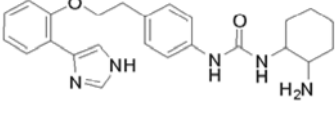
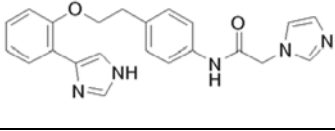
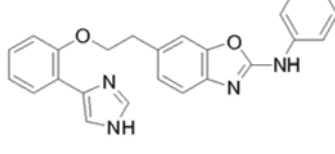
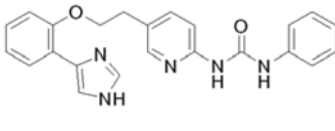
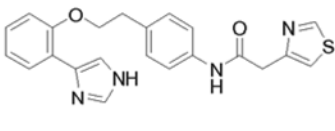
	R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>		R <sup>21</sup>	X	L	R <sup>25</sup>
(7g)- 188	6c	8a	9g	10m	(7g)- 189	6c	8a	9g	10n

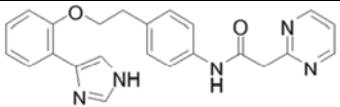
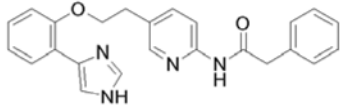
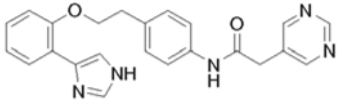
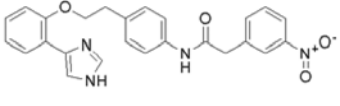
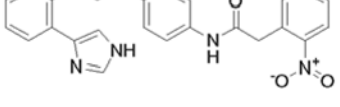
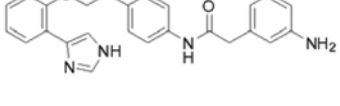
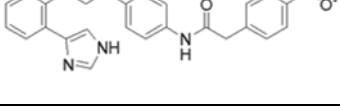
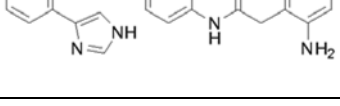
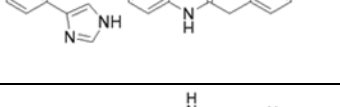

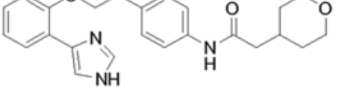
En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto que es,

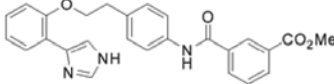
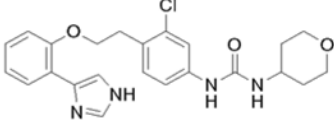
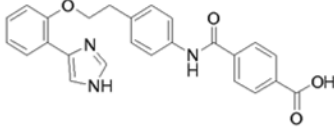
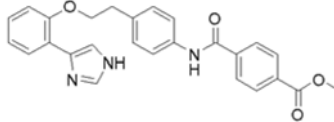
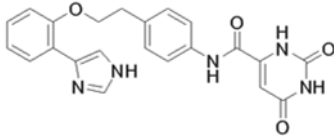
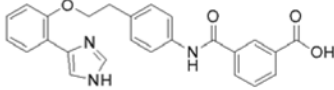
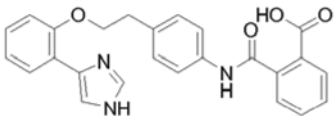
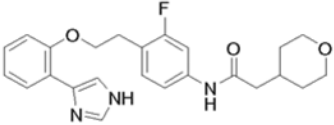
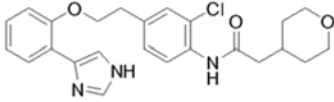
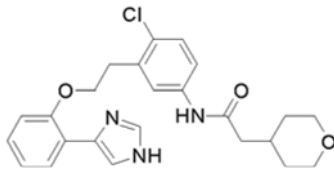
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-2-fenilacetamida;
	4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenilcarbamato de bencilo;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida;
	1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-3-fenilurea;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.	

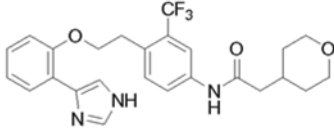
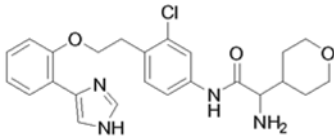
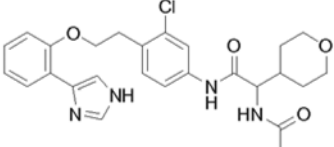
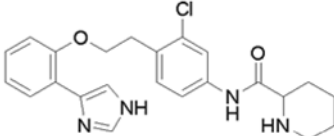
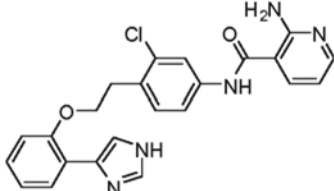
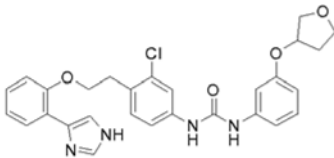
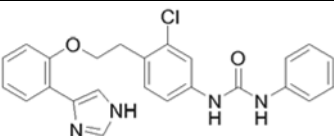
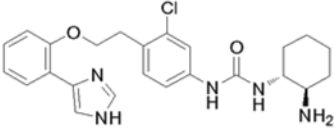
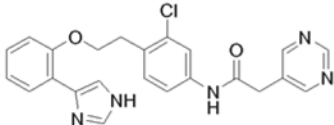
5 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto que es,

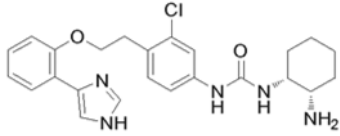


	<p>1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-nitrofenil)urea;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-morfolinoacetamida;</p>
	<p>1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-aminociclohexil)urea;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida;</p>
	<p>6-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina;</p>
	<p>1-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-3-fenilurea;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiazol-4-il)acetamida;</p>

	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida;
	N-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-2-fenilacetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-nitrofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-nitrofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-aminofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-nitrofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-aminofenil)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetamida;

	<p>3-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4- il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo;</p>
	<p>1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea;</p>
	<p>ácido 4-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico;</p>
	<p>4-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4- il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida;</p>
	<p>ácido 3-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico;</p>
	<p>ácido 2-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;</p>
	<p>N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-2-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;</p>
	<p>N-(3-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-4-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;</p>

	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-acetamido-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)piperidina-2-carboxamida;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-aminonicotinamida;
	1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)urea;
	1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-fenilurea;
	1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2R)-2-aminociclohexil)urea;
	N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida;

	<p>1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2S)-2-aminociclohexil)urea;</p>
<p>o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos</p>	

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos junto con un excipiente, diluyente o vehículo, donde los compuestos son de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos precedentes de la invención o cualquier realización de los mismos.

5

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos o composiciones para usar en un procedimiento para tratar la inmunosupresión mediada por la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad efectiva inhibidora de indolamina 2,3-dioxigenasa del compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes.

10

En una realización, la inmunosupresión está asociada con una enfermedad infecciosa o cáncer.

En otra realización, la inmunosupresión está asociada con una enfermedad infecciosa, y la enfermedad infecciosa es una infección vírica seleccionada del grupo que consiste en: virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), poliovirus, virus varicela-zóster, virus coxsackie, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

15

En otra realización, la inmunosupresión es inmunosupresión asociada con infección por el VIH-1.

20 En otra realización, la inmunosupresión está asociada con el cáncer.

En una realización, la inmunosupresión es inmunosupresión específica de tumor asociada con cáncer.

En otra realización, la inmunosupresión está asociada con un cáncer, donde el cáncer es cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello uterino, testículos, renal, cabeza o cuello, o linfoma, leucemia o melanoma.

25

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos descritos en uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de los mismos), como se ha definido antes, para preparar un medicamento para el tratamiento de afecciones médica que se benefician de la inhibición de la actividad enzimática de la indolamina 2,3-dioxigenasa. Las afecciones médicas contempladas en este aspecto incluyen todas las afecciones descritas en el presente documento.

30

Los compuestos descritos por uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de los mismos), como se han definido antes, se pueden usar para preparar un medicamento para estimular la proliferación de linfocitos T o para invertir el estado inmunológico de anergia o inmunosupresión.

35

En una realización, la anergia o inmunosupresión es causada por la expresión de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa.

40

Los compuestos descritos por uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de los mismos), como se han definido antes, se pueden usar para preparar un medicamento para el tratamiento de la inmunosupresión asociada con cáncer, enfermedades infecciosas o infecciones víricas.

Los compuestos descritos en uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de los mismos), como se han definido antes, se pueden usar para preparar un medicamento para el tratamiento de inmunosupresión específica de tumor asociada con cáncer. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello uterino, testículos, renal, o cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

Los compuestos descritos en uno cualquiera de los aspectos precedentes (y cualquier realización de los mismos),

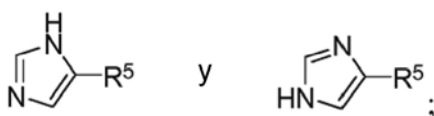
50

como se han definido antes, se pueden usar para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas donde la enfermedad infecciosa es una infección vírica. Preferiblemente, la infección vírica se selecciona del grupo que consiste en: influenza, virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus varicela-zóster, poliovirus, virus coxsackie, y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Más preferiblemente, la infección vírica es por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

### Definiciones

- 10 Los términos usados en el presente documento pueden ir precedidos y/o seguidos de un guion sencillo "-", o un guion doble "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto original; un guion sencillo indica un enlace sencillo y un guion doble indica un doble enlace. En ausencia de un guion sencillo o doble, se entiende que hay formado un enlace sencillo entre el sustituyente y su resto original; además, se pretende que los sustituyentes se lean de "izquierda a derecha" salvo que un guion indique otra cosa. Por ejemplo, alcoxi(C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)carboniloxi y -OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) indican el mismo grupo funcional; igualmente arilalquilo y -alquilarilo indican el mismo grupo funcional.

- Los compuestos descritos en el presente documento contienen anillos de imidazol que, cuando uno o los nitrógenos del imidazolilo están sustituidos por hidrógeno, pueden existir en formas tautómeras familiares para los expertos en la materia. Se entiende que lo compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas tautómeras de los mismos. Por ejemplo, la siguiente pareja de estructuras son simplemente tautómeros entre sí y representan el mismo compuesto químico,



25 y

- El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, salvo que se especifique otra cosa, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a etenilo, 2-  
30 propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo, y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

- El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que cuelga del resto molecular original por un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi  
35 incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 carbonos, salvo que se especifique otra cosa. Los ejemplos representativos de alquilo, incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo,  
40 isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de unión entre otros dos restos, entonces también puede ser una cadena lineal o ramificada; los ejemplos incluyen, pero no se limitan a -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

- 45 El término "alquilocarbonilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)OR<sup>0</sup>, donde R<sup>0</sup> es un grupo alquilo como se define en el presente documento.

- El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo -OC(O)R<sup>0</sup>, donde R<sup>0</sup> es un grupo alquilo como se define en el presente documento.

- 50 El término "alquiltio" como se usa en el presente documento, significa un grupo -SR<sup>0</sup>, donde R<sup>0</sup> es un grupo alquilo como se define en el presente documento.

- El término "alquinilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o  
55 ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "amino" como se usa en el presente documento, significa un grupo  $\text{-NH}_2$ .

5

El término "arilo" como se usa en el presente documento, significa un fenilo (es decir, arilo monocíclico), o un sistema de anillos bicíclico que contiene al menos un anillo de fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solo átomos de carbono en el sistema de anillos bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azuleno, naftilo o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico está unido al resto molecular original por cualquier átomo de carbono contenido dentro de la parte de fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono en el anillo de naftilo o azuleno. Las partes de cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico condensado del arilo bicíclico están opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos oxo y/o tia. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En algunas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo, o (ii) un anillo de fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo condensados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "arilalquilo" y "-alquilarilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, colgado del resto molecular original por un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "carboxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo  $\text{-CO}_2\text{H}$ .

Los términos "ciano" y "nitrilo", como se usan en el presente documento, significan un grupo  $\text{-CN}$ .

40

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos de cicloalquilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos pueden ser saturados o insaturados, pero no aromáticos. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo son completamente saturados. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas bicíclicos de anillos de cicloalquilo son anillos monocíclicos con puente o anillos bicíclicos condensados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma  $\text{-(CH}_2\text{)}_w\text{-}$ , donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos de cicloalquilo bicíclicos condensados contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o condensado está unido al resto molecular original por cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En algunas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico condensado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el cicloalquilo

55

bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

"Cicloalquenilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de cicloalquenilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclico son grupos hidrocarburo cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos son insaturados (es decir, contienen al menos un doble enlace carbono-carbono anular), pero no aromáticos. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los anillos de cicloalquenilo bicíclicos son anillos monocíclicos con puente o un anillo bicíclico condensado. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo de cicloalquenilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por un puente de alquenilo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma  $-(CH_2)_w-$ , donde  $w$  es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de cicloalquenilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a norbornenilo y biciclo[2.2.2]oct-2-enilo. Los sistemas de anillo de cicloalquenilo bicíclicos condensados contienen un anillo de cicloalquenilo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquenilo bicíclico con puente o condensado está unido al resto molecular original por cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquenilo monocíclico. Los grupos cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "epoxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo



20

El término "formilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo  $-C(O)H$ .

El término "halogeno-" o "halógeno" como se usa en el presente documento, significa  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  o  $-F$ .

25

El término "halogenoalquilo" como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, colgado del resto molecular original por un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de halogenoalquilo incluyen, pero no se limitan a clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

30

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema de anillos bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. La parte de cicloalquilo o heterociclilo condensada del grupo heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo condensado, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido dentro de la parte de heteroarilo monocíclico del sistema de anillos bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico condensado a un anillo de fenilo o un heteroarilo monocíclico, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, y 6,7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico condensado es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde los grupos cicloalquenilo, cicloalquenilo y heterociclilo condensados están opcionalmente sustituidos con uno

55



o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "heteroarilalquilo" y "-alquilheteroarilo" como se usan en el presente documento, significan un heteroarilo, como se define en el presente documento, colgado del resto molecular original por un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-il)etilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-il)propilo, tien-2-ilmetilo, y tien-3-ilmetilo.

El término "heterociclilo" como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo a bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, donde el anillo está saturado o insaturado, pero no es aromático. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener cero o un doble enlace, y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene 0, 1 o 2 dobles enlaces y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidino, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado al resto molecular original por cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de la parte de heterociclo monocíclico del sistema de anillos bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo, y octahidrobenzofuranilo. Los grupos heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En algunas realizaciones el heterociclilo bicíclico es un anillo de heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros condensado con anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "hidroxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

Los términos "mercapto" y "tiol" como se usan en el presente documento, significan un grupo -SH.

El término "nitro" como se usa en el presente documento, significa un grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "oxo" como se usa en el presente documento significa un grupo =O.

El término "saturado" como se usa en el presente documento significa que la estructura química nombrada no contiene ningún enlace múltiple carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado como se define en el presente documento incluye ciclohexilo, ciclopropilo, y similares.

El término "tia" como se usa en el presente documento significa un grupo =S.

El término "insaturado" como se usa en el presente documento significa que la estructura química nombrada contiene al menos un enlace múltiple carbono-carbono, pero no es aromática. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado como se define en el presente documento incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner juntos restos indicados

en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima IDO con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene IDO, así como también, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima IDO.

5

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", usado de forma intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.

10 Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica que está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye uno o más de lo siguiente:

15 (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y

20

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invirtiendo la patología y/o sintomatología) tal como disminuyendo la gravedad de la enfermedad.

25

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejorar el estado patológico referido, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invirtiendo o mejorando la patología y/o sintomatología) tal como disminuyendo la gravedad de la enfermedad; o (ii)

30 producir el efecto biológico referido (p. ej., modulación de IDO o inhibición de la degradación de triptófano).

La manifestación de mejora de una enfermedad con inmunosupresión mediada por IDO subyacente, puede requerir la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes antineoplásicos en el caso del cáncer, o agentes antirretrovirales en el caso de enfermedades víricas. Por ejemplo, la administración

35

de inhibidores de IDO para el tratamiento del cáncer no produce siempre el efecto antitumoral directo cuando se usa como un solo agente. Sin embargo, cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos (antineoplásicos) el efecto antitumoral observado es mayor que la suma de los efectos de cada agente solo.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "bolsillo catalítico", "sitio catalítico", "sitio activo" se refieren de forma colectiva e indistinta a una región de la enzima que contiene restos de aminoácidos responsables de la unión del sustrato (carga, hidrofobicidad, impedimento estérico) y restos de aminoácidos catalíticos que actúan como donadores o aceptores de protones, o son responsables de la unión de un cofactor y participan en la catálisis de una reacción química.

40

45 Como se usa en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere tanto a sales de adición de ácido como de base farmacéuticamente aceptables y solvatos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, maleico, yodhídrico, alcanoico tal como acético  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{-COH}$  donde n es 0-4, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticas no tóxicas incluyen sales

50

de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio, y similares. Los expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

### Procedimientos de uso

55 Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden modular la actividad de la enzima indolamina 2,3-desoxigenasa (IDO). El término "modula" se entiende que se refiere a una capacidad para disminuir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en procedimientos de modulación de la IDO poniendo en contacto la enzima con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas

realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden actuar como inhibidores de la IDO. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para modular la actividad de la IDO en células o en un individuo que necesite modulación de la enzima, administrando una cantidad moduladora (p. ej. inhibidora) de un compuesto descrito en el presente documento.

5 Se describen procedimientos de inhibición de la degradación del triptófano y prevención de la producción de N-formilquinurenina en un sistema que contiene células que expresan la IDO tal como un tejido, un organismo vivo, o un cultivo celular. En algunas realizaciones se proporcionan en el presente documento procedimientos de alteración (p. ej., aumento) de los niveles de triptófano extracelular en un mamífero, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. Los procedimientos de medición de los niveles de triptófano y degradación del triptófano son rutinarios en la técnica.

10 Se proporcionan además compuestos para usar en procedimientos de inhibición de la inmunosupresión tal como inmunosupresión mediada por IDO en un paciente, administrando al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica citada en el presente documento. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado, por ejemplo, con cánceres, crecimiento tumoral, metástasis, enfermedades infecciosas (p. ej., infección vírica), replicación vírica, etc.

20 Se proporcionan además compuestos para usar en procedimientos para el tratamiento de inmunosupresión específica de tumor asociada con cáncer en un paciente, administrando al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica citada en el presente documento. Ejemplos de inmunosupresión específica de tumor asociada con cánceres tratables por los procedimientos del presente documento, incluyen inmunosupresión asociada con cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello uterino, testículos, renal, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

25 Por ejemplo, la inmunosupresión mediada por IDO asociada con infección vírica, está asociada con una infección vírica seleccionada del grupo que consiste en: influenza, virus de la hepatitis C (HCV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), poliovirus, virus varicela-zóster, virus coxsackie, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

30 Se proporcionan además compuestos para usar en procedimientos para tratar la inmunosupresión asociada con una enfermedad infecciosa, p. ej., infección por VIH-1, en un paciente administrando al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica citada en el presente documento.

35 Por ejemplo, un paciente sometido a o que ha completado un curso de quimioterapia y/o terapia con radiación para el tratamiento de un estado patológico, tal como un cáncer, se puede beneficiar de la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición citada en el presente documento, para inhibir la inmunosupresión que resulta del estado patológico y/o del tratamiento del mismo.

40 Se describen procedimientos de tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o expresión, incluyendo la actividad anómala y/o exceso de expresión de IDO en un individuo (p. ej., un paciente) administrando al individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo. Los ejemplos de enfermedades pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente conectada con la expresión o actividad de la enzima IDO, tal como la expresión en exceso o actividad anómala. Una enfermedad asociada con IDO puede incluir también cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, mejorar o curar mediante la modulación de la actividad enzimática.

45 Los ejemplos de enfermedades asociadas con la IDO incluyen cáncer, infección vírica tal como infección por VIH, depresión, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, traumatismo, cataratas asociadas con la edad, trasplante de órgano (p. ej., rechazo de trasplante de órgano), y enfermedades autoinmunitarias incluyendo asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus eritematosos sistémico. Los ejemplos de cánceres tratables por los procedimientos del presente documento incluyen cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello uterino, testículos, renal, cabeza y cuello, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

### Terapia de combinación

Se puede usar uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes antivíricos,

quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos, mejoradores inmunitarios, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivíricas, terapia con citoquinas (p. ej., IL2, GM-CSF, etc.) y/o inhibidores de tirosina quinasa, en combinación con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la IDO (como se ha indicado antes) o para 5 mejorar la eficacia del tratamiento de un estado patológico o afección tal como el cáncer. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma farmacéutica unitaria, o los agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial como formas farmacéuticas separadas.

Los agentes antivíricos adecuados contemplados para usar en combinación con los compuestos descritos en el 10 presente documento, pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos o nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivíricos.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); stavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; 15 emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y nombrado beta-L-2',3'-didesoxi-5-fluoro-citidina); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y iodosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK- 639); 20 nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1549. Otros agentes antivíricos incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto de Yissum nº 11607.

Los agentes quimioterapéuticos u otros antineoplásicos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes 25 (incluyendo, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

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

35 Los agentes quimioterapéuticos u otros antineoplásicos adecuados incluyen, por ejemplo, algunos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas), tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol™), docetaxel, mitramicina, desoxicofornicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (en especial IFN-a), etopósido y tenipósido.

40 Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados agentes citotóxicos tales como epidofilotocina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de 45 topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Otro u otros agentes antineoplásicos incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab 50 (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4,4-1BB y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.).

Otros agentes antineoplásicos también incluyen los que bloquean la migración de células inmunitarias tales como 55 antagonistas de receptores de quimioquinas, incluyendo CCR2, CCR4 y CCR6.

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

Las vacunas antineoplásicas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus

recombinantes.

Los procedimientos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos para los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía convencional.

- 5 Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, N.J.).

### Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

- 10 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden en general una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones están sustancialmente exentas de componentes no aceptables farmacéuticamente, es decir, contienen cantidades de componentes no aceptables farmacéuticamente inferiores a las permitidas por los requerimientos reguladores de EE.UU. en el momento de presentación de esta solicitud. En algunas realizaciones
- 15 de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende además opcionalmente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimido, cápsulas, etc.).
- 20 Estas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico, y de la zona que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y por las membranas mucosas incluyendo suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los
- 25 procedimientos para el suministro ocular pueden incluir la administración tópica (colirios), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea, o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados de forma quirúrgica en el saco conjuntivo. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, p. ej., administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión
- 30 continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, polvos o bases aceitosas, espesantes y similares.
- 35 Las composiciones farmacéuticas también pueden contener, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos en el presente documento antes, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma, por ejemplo, de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o
- 40 líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos de envasado estériles.
- 45 Cuando se prepara una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partículas adecuado antes de combinar con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partículas de menos de  $n^{\circ}$  de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partículas se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución
- 50 sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente  $n^{\circ}$  de malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato magnésico y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes de sabor. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo, después de la administración al paciente, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg del principio activo. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas  
5 adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo a lo largo de un intervalo de dosis amplio, y en general se administra en una  
10 cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará habitualmente un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

15 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Cuando se describen estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo típicamente se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas unitarias de igual eficacia, tales como  
20 comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida después se subdivide en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito antes, que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de un compuesto descrito en el presente documento.

Los comprimidos o píldoras se pueden recubrir o componer de otra forma para proporcionar una forma farmacéutica  
25 que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una  
30 serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones se pueden incorporar para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o  
35 aceitosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas  
40 pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables como se ha descrito antes. En algunas realizaciones las composiciones son para administración por vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla en forma de tienda, o ventilador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución,  
45 suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal a partir de dispositivos que suministran la formulación de una forma adecuada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de  
50 administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos para detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la enfermedad que se está tratando así como del criterio del médico que atiende dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

55 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas antes. Estas composiciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización convencionales o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas se pueden envasar para usar como están, o liofilizar, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de

compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes precedentes, dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

- 5 La dosis terapéutica de los compuestos puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosis, características químicas (p. ej., hidrofobicidad), y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en una solución de tampón fisiológico acuoso que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. En algunas realizaciones el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y extensión del avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de las curvas de dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo de modelos animales o in vitro.

- 20 Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivíricos, vacunas, anticuerpos, mejoradores inmunitarios, supresores inmunitarios y agentes antiinflamatorios, y similares.

#### Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

- 25 También se describen derivados marcados con colorante fluorescente, marcador de espín, metal pesado o radiomarcados de los compuestos descritos en el presente documento que serían útiles no solo en la generación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar la enzima IDO en muestras de tejido, incluyendo de seres humanos, y para identificar ligandos de la enzima IDO por inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, se describen además ensayos enzimáticos de IDO que contienen dichos compuestos marcados.

- Se describen además compuestos marcados con isótopos de los compuestos descritos en el presente documento. Un compuesto "marcado con isótopo" o "radiomarcado" es un compuesto descrito en el presente documento donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, se encuentra de forma natural). Los radionúclidos adecuados que se pueden incluir, pero no limitados son  $^2\text{H}$  (también escrito D para el deuterio),  $^3\text{H}$  (también escrito T para el tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de marcaje y competición in vitro de la enzima IDO, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  serán los más útiles. Para aplicaciones de radioimágenes en general los más útiles serán  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

- Se entiende que un "compuesto marcado" o "radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Los procedimientos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos descritos en el presente documento y son bien conocidos en la materia.

- 50 Un compuesto radiomarcado descrito en el presente documento se puede usar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, se puede evaluar la capacidad de un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) para reducir la unión del compuesto radiomarcado descrito en el presente documento a la enzima IDO. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado para la unión a la enzima IDO se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

#### Kits

También se describen kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o

trastornos asociados con IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades descritas en el presente documento, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será evidente para los expertos en la materia. También pueden estar incluidos en el kit instrucciones, sea como insertos o etiquetas, indicando cantidades de los componentes a administrar, instrucciones para la administración y/o instrucciones para la mezcla de componentes.

10 Se encontró que los siguientes compuestos de ejemplos eran inhibidores de la IDO de acuerdo con uno o más de los ensayos descritos en el presente documento. Los compuestos de la invención reivindicada están marcados con un asterisco.

### Ejemplos

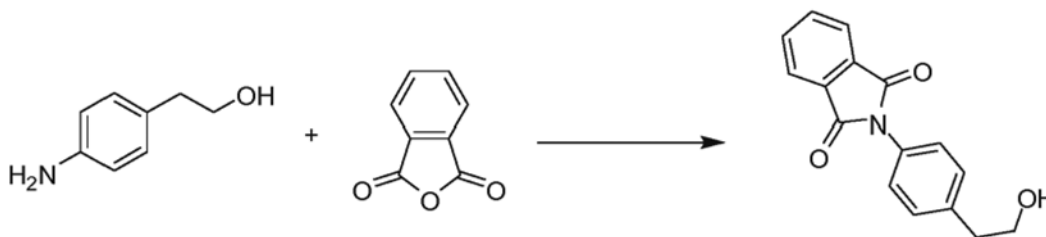
15

Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de fuentes comerciales. Todos los reactivos y disolventes comerciales se usaron como se recibieron sin purificación adicional. Las reacciones se siguieron usando cromatografía en capa fina (TLC) analítica con placas de gel de sílice (60F-254) de 0,25 mm de EM Science. El revelado de las placas de TLC se visualizó por inmersión en solución de permanganato potásico seguido de calentamiento en una placa calentadora. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo con gel de sílice Selecto Scientific, tamaños de partículas de 32-63  $\mu\text{m}$ . Todas las reacciones se llevan a cabo en material de vidrio secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron con agitador magnético a temperatura ambiente salvo que se indique otra cosa. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se obtuvieron con un Bruker DRX400, Varian VXR400 o VXR300. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se describieron en partes por millón ( $\delta$ ) con respecto al TMS (0,0), DMSO- $d_6$  (2,50) o  $\text{CD}_3\text{OD}$  (4,80) como referencia interna. Todos los espectros se registran en  $\text{CDCl}_3$  salvo que se indique otra cosa.

20

25

#### Ejemplo 1. 2-(4-(2-Hidroxiethyl)fenil)isoindolina-1,3-diona

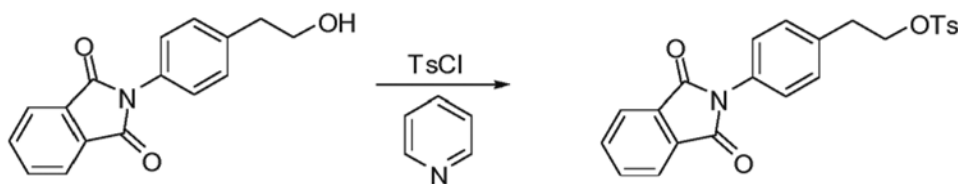


30

Un matraz que contenía alcohol 4-aminofenético (1 g, 7,29 mmol), anhídrido ftálico (1,13 g, 7,65 mmol) y ácido acético (6 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y el sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,2 g, 62%). RMN  $^1\text{H}$ : 2,92 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 7,38 (s, 3H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H).

35

#### Ejemplo 2. 4-Metilbencenosulfonato de 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)fenético



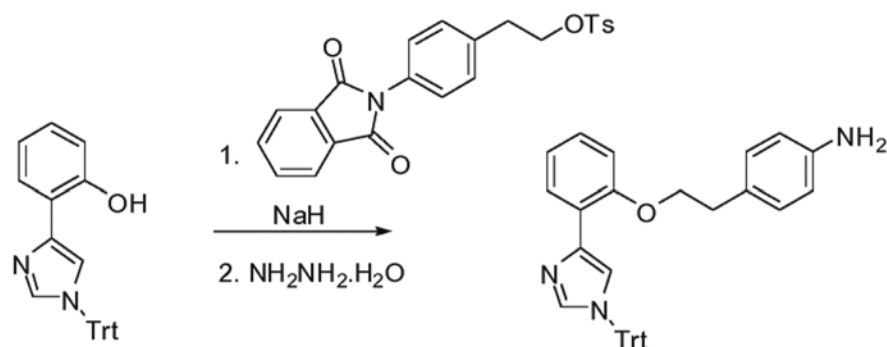
40

La 2-(4-(2-hidroxiethyl)fenil)isoindolina-1,3-diona (926 mg, 3,46 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (991 mg, 5,2 mmol), seguido de piridina (0,56 ml, 6,93 mmol). La



reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (20 ml), disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 15 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y concentró. El tosionato bruto se usó sin más purificación.

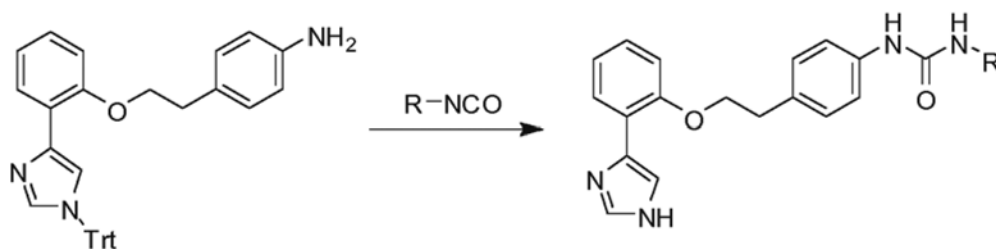
### 5 Ejemplo 3. 4-(2-(2-(1-Tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina



A una solución del 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenol (1,1 g, 2,73 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NaH (83 mg, 3,28 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)fenetilo (1,15 g, 2,73 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante la noche en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en etanol (15 ml) y se trató con hidrazina hidrato (0,3 ml, 5,46 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos al 30%-50% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (862 mg, 60% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$ : 2,63 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,80 (dd, 2H, J = 12,4 Hz, 8 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,10-7,19 (m, 7H), 7,28-7,31 (m, 9H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

20

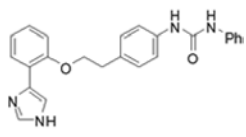
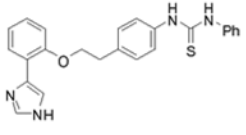
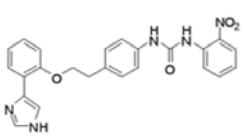
### Ejemplo 4. Procedimiento general para la síntesis de análogos de urea y tiourea



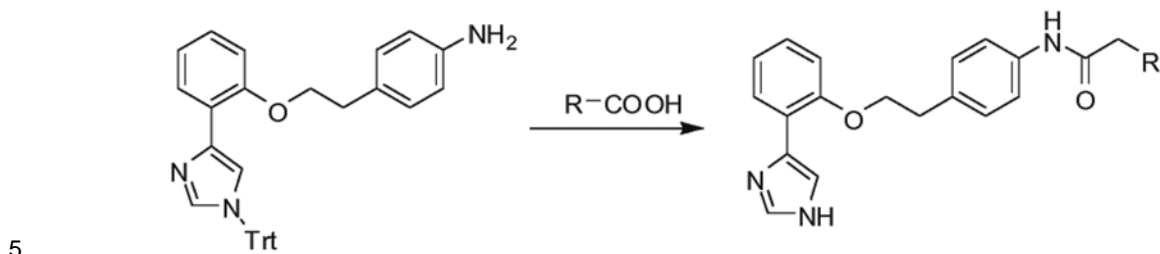
A una solución de 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (80 mg, 0,153 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió isocianato/isotiocianato de arilo (0,161 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró. El producto bruto se disolvió en AcOH/MeOH (1:4) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida.

30

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 4, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1152*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-fenilurea	82	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,08 (t, 2H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,26 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 6,91 (t, 2H, 7,6 Hz), 7,02 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,11 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,21-7,26 (m, 4H), 7,34-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, <i>J</i> = 12,8 Hz)
1197		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-feniltiurea	85	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,12 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,28 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,02-7,12 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 4H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,73 (s, 2H)
1192*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-nitrofenil)urea	74	3,09 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,26 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 6,91 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,09 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,16 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,28 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 8,05 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 8,26 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H)

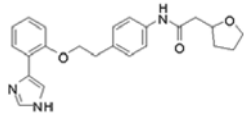
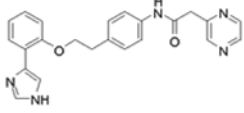
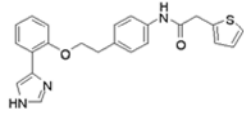
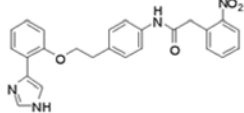
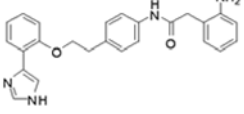
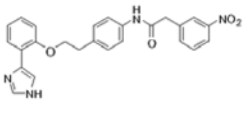
**Ejemplo 5.** Procedimiento general para acoplamiento con HATU

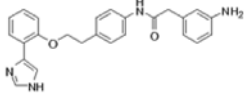
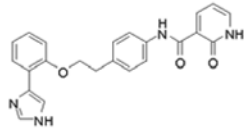
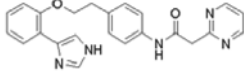
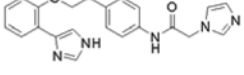
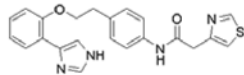
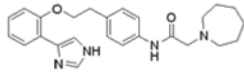
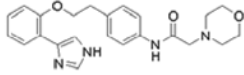


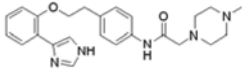
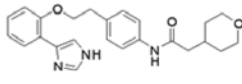
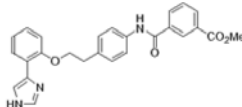
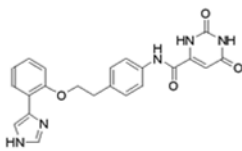
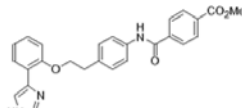
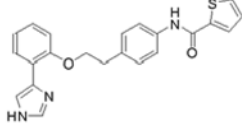
En un vial que contenía 4-(2-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (80 mg, 0,153 mmol) en DMF se añadió el correspondiente ácido carboxílico (0,161 mmol), DIPEA (0,08 ml, 0,460 mmol) y HATU (64 mg, 0,169 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. El producto bruto se disolvió en AcOH:MeOH

10 (1:4) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida.

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 5, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

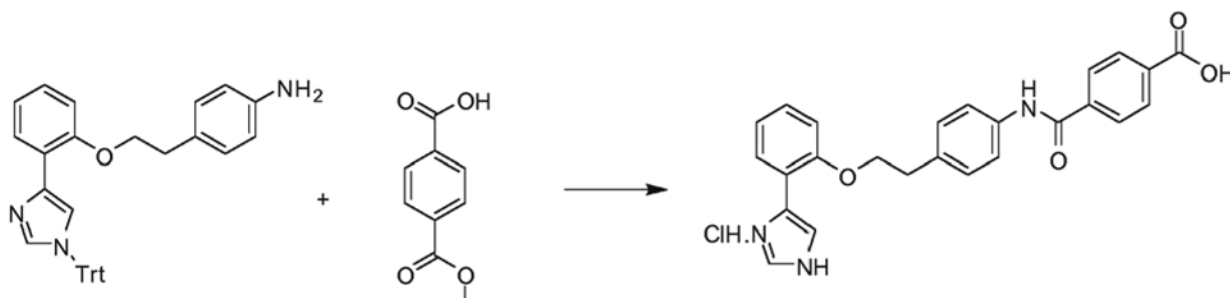
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1199*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida	50	1,52-1,61 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 3,14 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,84 (dd, 1H, <i>J</i> = 14 Hz, 8 Hz), 3,96 (dd, 1H, <i>J</i> = 15,2 Hz, 7,2 Hz), 4,24-4,26 (m, 1H), 4,36 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 6,9 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,2 (dt, 1H, <i>J</i> = 8Hz, 1,6 Hz), 7,27 (d, 1H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,48 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 8,7 (s, 1H), 9,08 (s ancho, 1H)
1156*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida	45	3,82 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 4,37 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,2 (dt, 1H, <i>J</i> = 8Hz, 1,6 Hz), 7,4 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,79 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,51-8,58 (m, 3H)
1157*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	35	3,11 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,90 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,95-6,99 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1 H, <i>J</i> = 8 Hz), 8,22 (s, 1H).
1242*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-nitrofenil)-acetamida	91	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,08 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,07 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,03 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,14 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,01 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 10,14 (s, 1H)
1248 <sup>a</sup> *		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminofenil)-acetamida	90	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,07 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,43 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 5,06 (s, 2H), 6,48 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,61 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 6,91 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,00 (d, 2H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,26 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)
1241*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-nitrofenil)-acetamida	92	3,12 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,74 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,68 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 8,03 (d, 1H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 9,4 (s ancho, 1H), 9,68 (s, 1H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1244 <sup>a*</sup>		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-aminofenil)acetamida	94	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 3,07 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,38 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,98 (s, 2H), 6,39 (dd, 2H, <i>J</i> = 14,4 Hz, 8 Hz), 6,47 (s, 1H), 6,89 (q, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,00 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 10,12 (s, 1H)
1204*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	62	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 3,11 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,29 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 6,53 (t, 1H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,04 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,33 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,78 (s, 2H), 7,94 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1,6 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 Hz)
1227*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida	58	3,17 (t, 3H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 4,16 (s, 1H), 4,39 (t, 2H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 6,35 (s ancho, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 8,77 (s, 2H), 9,83 (s, 1H)
1217*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamida	76	(CD <sub>3</sub> OD) 3,14 (t, 2H, <i>J</i> = 6,6 Hz), 4,32 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,90 (s, 2H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 7,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,19 (t, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz)
1226*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiazol-4-il)acetamida	65	3,14 (t, 2H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, <i>J</i> = 6,2 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,98-7,11 m, 2H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,77 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz), 8,86 (d, 1H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 9,28 (s, 1H)
1219*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(azepan-1-il)acetamida	77	1,67-1,72 (m, 8H), 2,79 (t, 4H, <i>J</i> = 4,0 Hz), 3,18 (t, 2H, <i>J</i> = 6,2 Hz), 3,28 (s, 2H), 4,38 (t, 2H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 6,96-7,03 (m, 3H), 7,20 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,32 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,80 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 8,79 (s ancho, 1H), 9,40 (s, 1H)
1214*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-morfolinoacetamida	87	2,62-2,64 (m, 4H), 3,16-3,19 (m, 4H), 3,77-3,79 (m, 4H), 4,38 (t, 2H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 6,99-7,01 (m, 3H), 7,21 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,32 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 9,09 (s, 1H), 9,21 (s ancho, 1H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1212		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	25	2,32 (s, 3H), 2,52 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 3,17 (singlete fusionado con triplete, 4H), 4,36 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,00 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 9,14 (s, 1H)
1211*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamida	93	1,34-1,42 (m, 2H), 1,66 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,33 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,38 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,41 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,09 (s ancho, 1H)
1261*		3-((4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-carbamoil)benzoato de metilo	21	3,11 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,87 (s, 3H), 4,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,30 (s, 1H), 6,50-7,10 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,47 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,70 (s, 1H), 9,74 (s, 1H)
1272*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida	30	(MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 3,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,65 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,97 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,75-7,82 (m, 2H)
1271*		4-((4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-carbamoil)benzoato de metilo	28	(MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 3,10 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,89 (s, 3H), 4,53 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,92-7,20 (m, 2H), 7,19 (dt, 1H, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz)
1150*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-tiofeno-2-carboxamida	34	3,08 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 3H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,25 (s, 1H)

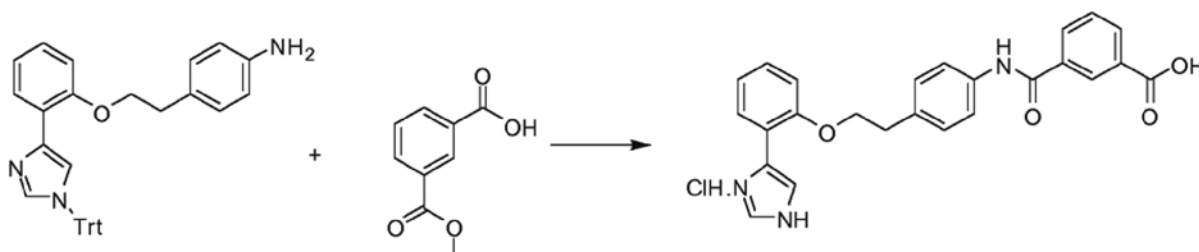
<sup>a</sup>Obtenido a partir de los compuestos 1241 y 1242 por hidrogenación de nitró

**Ejemplo 6.** Hidrocloruro del ácido 4-(4-(2-(2-(1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico\*



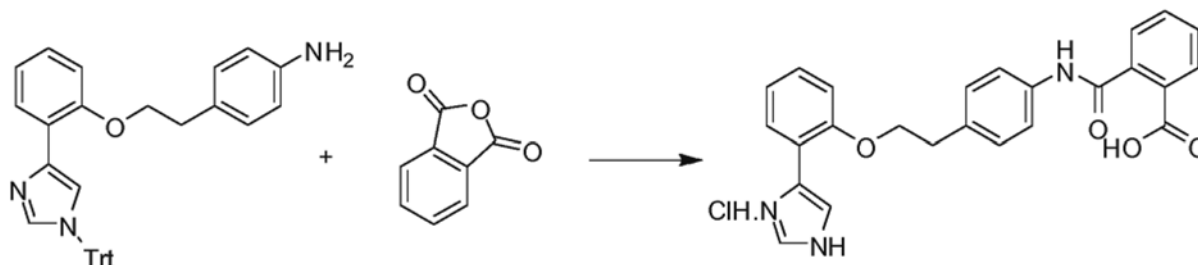
En un vial que contenía 4-(2-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (80 mg, 0,153 mmol) en DMF se añadió el correspondiente ácido carboxílico (0,161 mmol), DiPEA (0,08 ml, 0,460 mmol) y HATU (64 mg, 0,169 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. El éster bruto obtenido de la etapa previa se disolvió en MeOH (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió LiOH (32 mg, 0,765 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol se separó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con HCl 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl concentrado (unas gotas). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido obtenido se trituró con diclorometano para dar el producto deseado en forma de la sal de HCl (32 mg, 31%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,13 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 3H), 7,81 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,06 (d, 4H, J = 7,8 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 10,43 (d, 1H, J = 9,9 Hz).

**Ejemplo 7.** Hidrocloruro del ácido 3-(4-(2-(2-(1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenilcarbamoil)benzoico\*



Se usó el procedimiento de reacción del ejemplo 6 para sintetizar este compuesto. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,13 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,40 (dt, 1H, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz), 7,61-7,72 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,50 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

**Ejemplo 8.** Ácido 2-(4-(2-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenilcarbamoil)benzoico\*

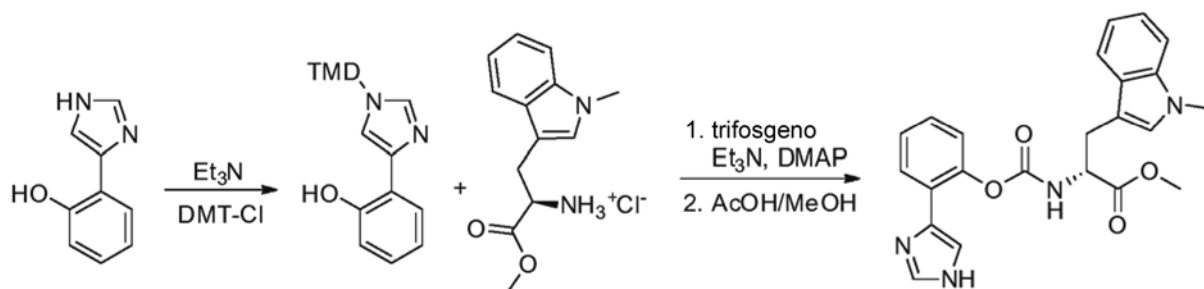


A una solución de 4-(2-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (59 mg, 0,113 mmol) en THF (3 ml) se añadió anhídrido ftálico (16,75 mg, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se separó el THF y el producto bruto se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl concentrado (unas gotas). La mezcla

de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido obtenido se trituro con diclorometano para dar el producto deseado como la sal de HCl (41 mg, 77%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,12 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,23 (t, 2H, J = 10,4 Hz), 7,29-7,48 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 7,85-7,94 (m, 3H), 9,19 (s, 1H)

5

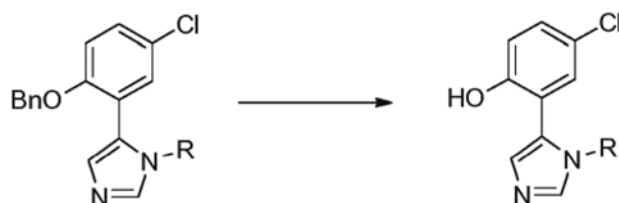
**Ejemplo 9.** (R)-2-(((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)carbonil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de metilo



- 10 A una solución de fenilimidazol (1,0 mmol) en DMF (3 ml) se añadió trietilamina (1,1 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1,0 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (10 ml). El sólido se separó por filtración, se lavó con agua fría y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, y el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.
- 15 A una suspensión de (R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de metilo (0,5 mmol) (preparado como describen Paul Cox, Donald Craig, Stephanos Ioannidis, Volker S. Rahn, *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 4687) en DCM (3 ml) se añadió trifosgeno (0,5 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,0 mmol) a 0 °C. La solución se dejó agitar durante 1 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. El residuo bruto se disolvió en DCM (5 ml), se añadieron el derivado de fenilimidazol (0,5 mmol) y
- 20 DMAP (1,5 mmol). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. Al residuo se añadió MeOH (3 ml) y AcOH (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se diluyó con agua y se hizo básica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (pH ~ 8-9). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo bruto se purificó por
- 25 cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto (21% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 3,20-3,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,61-4,75 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,90-7,30 (m, 7 H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,10-7,76 (m, 2H).

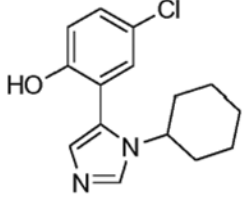
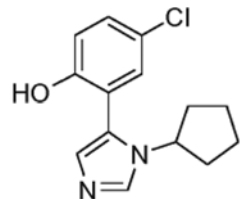
**Ejemplo 10.** Procedimiento general para la desprotección del bencilo de fenoles

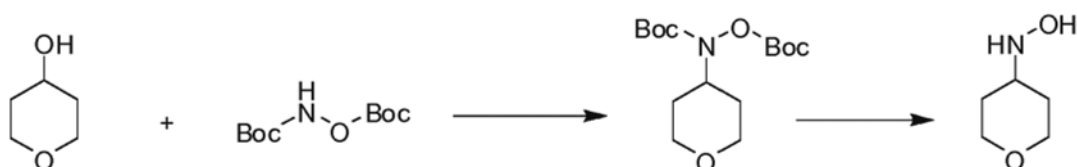
30



- A una solución del compuesto benciloxi (0,44 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (0,44 mmol) (1,25 M en MeOH) seguido de Pd/C al 10% (44,0 μmol) y se extrajo el aire del vial y se volvió a
- 35 llenar con hidrógeno gaseoso tres veces. Se colocó un balón de hidrógeno en el vial y la suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gradiente de Hexanos/EtOAc 50%->100% para dar el producto.

- 40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 10, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1077		4-cloro-2-(1-ciclohexil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenol	80	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,13-1,20 (m, 3H), 1,29-1,90 (m, 7 H), 3,61-3,68 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,85 (s, 1H), 10,1 (s ancho, 1H)
1249		4-cloro-2-(1-ciclopentil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenol	75	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,52-1,57 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4 H), 1,94-1,98 (m, 2H), 4,21-4,28 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, 2,0, 8,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 10,07 (s, 1H)

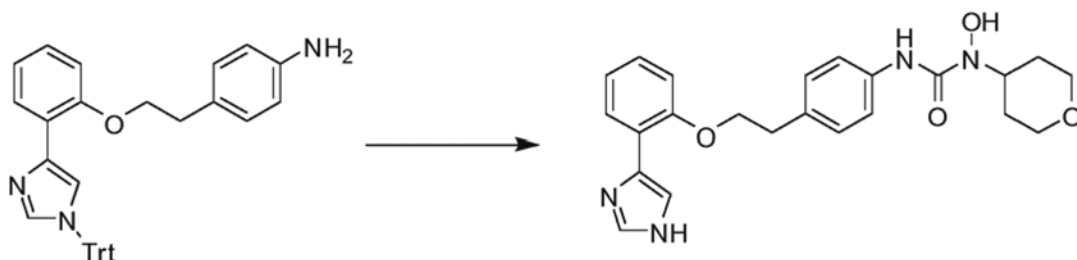
**Ejemplo 11.** *N*-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hidroxilamina

5

A una solución de trifetilfosfina (720 mg, 2,75 mmol), 4-hidroxitetrahidropirano (255 mg, 2,50 mmol) y *tert*-butoxicarboniloxycarbamato de *tert*-butilo (582 mg, 2,50 mmol) en THF (6 ml) se añadió DEAD (40% en peso, 1,25 ml, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró. El producto bruto se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), salmuera (15 ml), se secó y se concentró. El producto bruto se usó sin más purificación.

**Ejemplo 12.** 3-(4-(2-(2-(1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-1-hidroxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)urea

15



Una mezcla de 4-(2-(2-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (113 mg, 0,217 mmol), trifosgeno (21 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,260 mmol) en diclorometano seco (6 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió con un baño de hielo. A esta mezcla se añadió *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)hidroxilamina (76 mg, 0,650 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó y el producto bruto se disolvió en metanol (4 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH/diclorometano al 5% como eluyente, para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillento (30 mg, 33%). RMN <sup>1</sup>H: 1,63 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 1,98-2,07 (m, 2H), 3,15 (t, 3H, J = 5,6 Hz), 3,46 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 3,78 (s, 1H), 4,02 (dd, 2H, J =

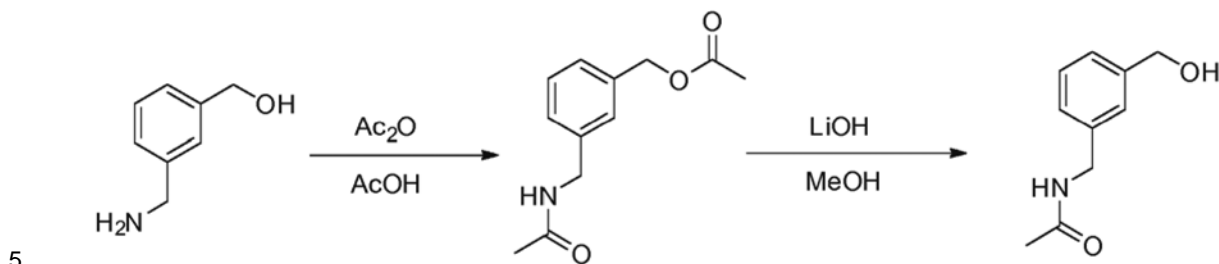
20

25



11,2 Hz, 4 Hz), 4,36-4,45 (m, 4H), 6,98-7,03 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

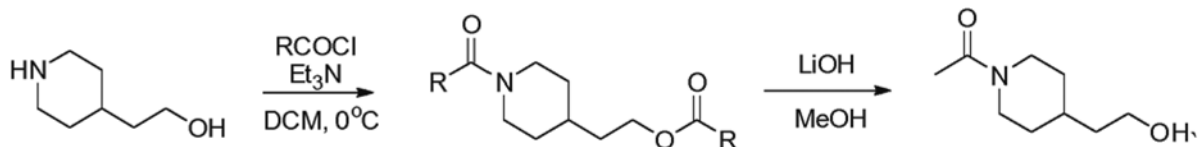
**Ejemplo 13.** *N*-(3-(Hidroximetil)bencil)acetamida



En un matraz que contenía refrigerante de reflujo, ácido 3-cianobenzoico (5,0 mmol) y THF (15 ml) a 0 °C se añadió gota a gota  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (6,0 mmol). La reacción se dejó calentar a reflujo durante 12 h. Después de terminarse la reacción, se añadió gota a gota MeOH a 0 °C y la solución transparente resultante se concentró a vacío y se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. Al producto bruto obtenido se añadió ácido acético glacial (10 ml) y anhídrido acético (4 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió LiOH (10,0 mmol). La solución se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se separó a presión reducida y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado con 12% de rendimiento global. RMN  $^1\text{H}$ : 1,93 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 4,32 (d, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6,15 (s, 1H), 7,12 (d, 1H,  $J = -6,8\text{ Hz}$ ), 7,15-7,30 (m, 3H).

**Ejemplo 14.** (4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-ilo)(tiofen-2-ilo)

20



A la solución agitada de aminoalcohol (1,0 mmol) en DCM a 0 °C, se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,2 mmol). A esta solución se añadió gota a gota con cuidado cloruro de ácido (2,2 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de terminarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El producto de reacción bruto se disolvió en MeOH y se añadió LiOH. Después de 2 horas, la mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. La mezcla bruta después de concentración a vacío se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado con 58% de rendimiento. RMN  $^1\text{H}$ : 1,00-1,20 (m, 2H), 1,41 (q, 2H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ), 1,60-1,75 (m, 3H), 2,84 (s, 1H), 3,06 (t, 1H,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 3,54 (q, 2H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ), 4,29 (s, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H,  $J = 3,6, 1,2\text{ Hz}$ ), 7,32 (dd, 1H,  $J = 5,2, 1,2\text{ Hz}$ ).

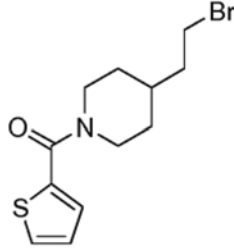
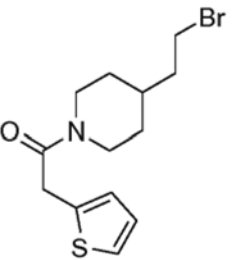
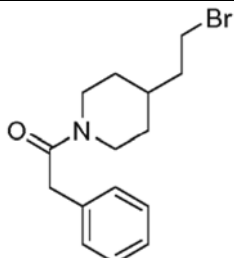
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 14, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

	Rendimiento (%)	RMN $^1\text{H}$
(4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il)-(tiofen-2-il)etanona	63	RMN $^1\text{H}$ : 0,97-1,10 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,51 (t, 1H, $J = 13,2$ ), 2,95 (t, 1H, $J = 13,2\text{ Hz}$ ), 3,58 (t, 2H, $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 3,75-3,90 (m, 3H), 4,51 (d, 1H, $J = 12,8\text{ Hz}$ ), 6,78-6,90 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H).
1-(4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	44	RMN $^1\text{H}$ : 0,70-1,10 (m, 2H), 1,37 (q, 2H, $J = 6,8$ ), 1,48-1,70 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,88 (dt, 1H, $J = 13,6, 2,4\text{ Hz}$ ),

		3,55 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,66 (s, 2H), 3,76 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,16-7,27 (m, 3H).
(4-(2-Hidroxietil)fenil)carbamato de bencilo	40	RMN <sup>1</sup> H: 1,41 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,82 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 5,19 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30-7,45 (m, 7H).

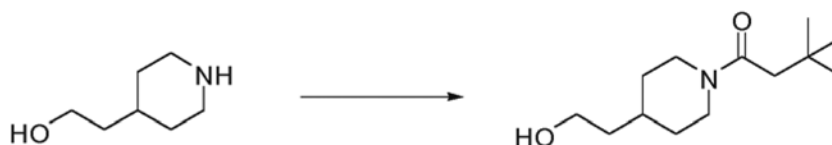
**Ejemplo 15.** Procedimiento general para la síntesis de *N*-(4-(Bromometil)bencil)acetamida y 4-(2-bromoetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 A una solución del alcohol (1,0 mmol) y tetrabromuro de carbono (364,0 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (288,0 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida.
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 15, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
	(4-(2-bromoetil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona	67	1,10-1,30 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 5H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,30-4,60 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J = 3,6, 4,4 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 3,6), 7,39 (d, 1H, J = 4,8)
	1-(4-(2-bromoetil)piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona	73	0,80-1,15 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 5H), 2,55 (dd, 1H, J = 13,2, 2,0 Hz), 3,01 (dd, 1H, J = 13,2, 2,0 Hz), 3,90 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,80-3,45 (m, 3H), 4,62 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,81-6,95 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 5,2, 0,8 Hz)
	1-(4-(2-bromoetil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	64	0,78-1,12 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,55 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 2,93 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 3,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,71 (s, 2H), 3,85 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,20-7,33 (m, 5H)

**Ejemplo 16.** 1-(4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

15

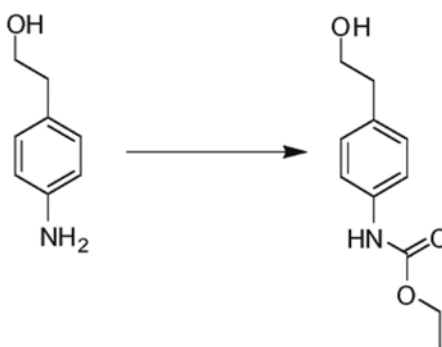


A una solución de 2-(piperidin-4-il)etanol (0,30 g, 2,32 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (0,59 g, 6,97 mmol). La suspensión se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y después se añadió gota a gota cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (0,38 g, 2,79 mmol) a lo largo de un periodo de 15 min. La reacción se siguió por TLC hasta desaparición del material de partida (durante la noche) y después se filtró. El residuo después se purificó usando cromatografía en columna, en una columna de gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo en hexano (50%) para producir el alcohol con un 45 %de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 16, sustituyendo los materiales de partida adecuados: 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de neopentilo

10

**Ejemplo 17.** 4-(2-Hidroxietil)fenilcarbamato de etilo



15 A una solución de la amina (500 mg, 3,64 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (0,92 g, 10,92 mmol). La suspensión se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y después se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,42 g, 3,83 mmol) a lo largo de un periodo de 15 min. La reacción se siguió por TLC hasta la desaparición del material de partida y después se filtró. Después el carbamato se purificó usando cromatografía en columna, en una columna de gel de sílice eluyendo con una solución de acetato de etilo en hexano 1:1 (87% de rendimiento).

20

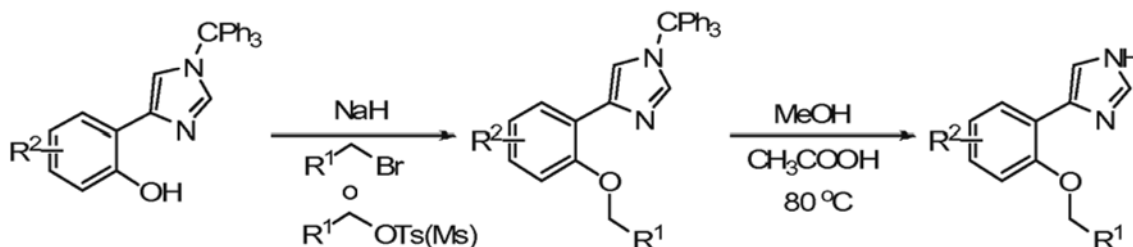
**Ejemplo 18.** Procedimiento general para la preparación de tosilatos

Una mezcla de alcohol (1 equiv) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,5 equiv) en diclorometano se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió piridina (3 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con agua, disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto obtenido se usó en la alquilación  $\text{S}_{\text{N}}2$  sin más purificación.

25

**Ejemplo 19.** Procedimiento general para la alquilación de 2-(1*H*-imidazol-4-il)fenoles

30



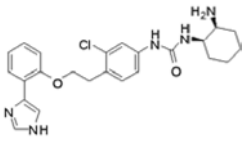
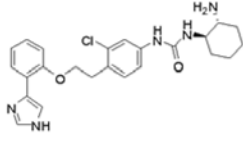
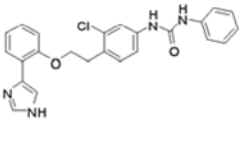
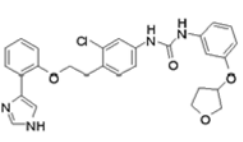
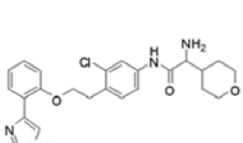
A una solución agitada del fenol adecuado (0,5 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{NaH}$  (36,0 mg, 0,75 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 min. A la solución resultante se añadió el reactivo alquilante adecuado. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. A una solución del éter bruto se añadió ácido acético (1,0 ml) y  $\text{MeOH}$  (4,0 ml).

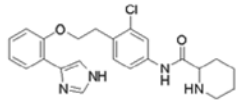
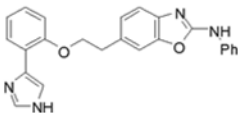
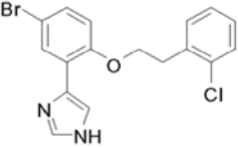
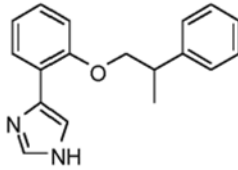
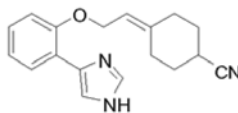
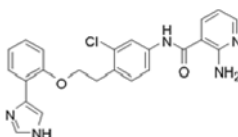
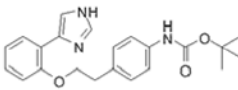
35

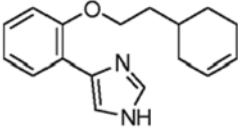
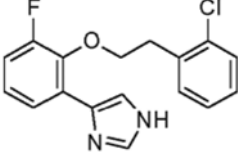
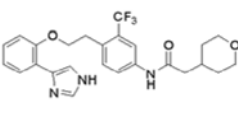
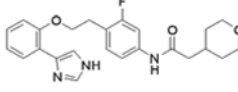
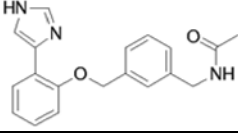
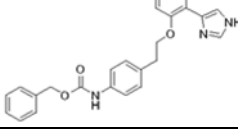
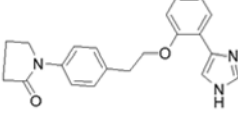
La solución se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado.

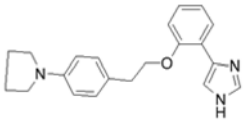
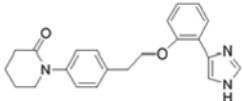
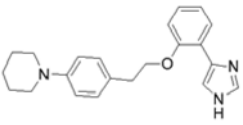
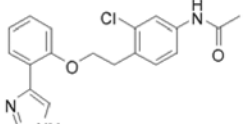
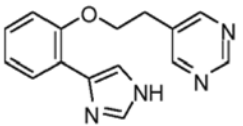
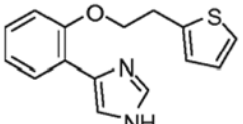
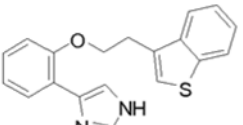
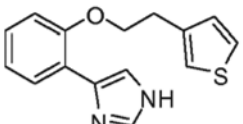
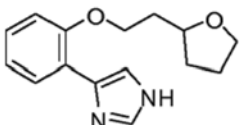
5

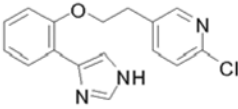
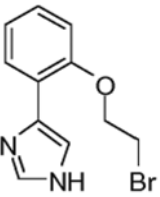
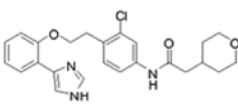
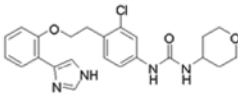
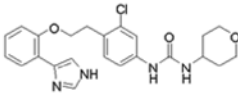
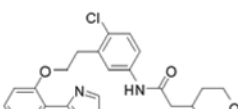
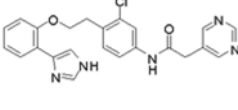
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 19, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1368*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(±(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-aminociclohexil)urea	40	1,43-1,58 (m, 4H), 1,89 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,03-2,05 (m, 1H), 2,94-2,98 (m, 1H), 3,22 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,51 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 4,40 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 5,17 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,24 (s, 1H)
1361*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(±(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-aminociclohexil)urea	29	1,41-1,55 (m, 4H), 1,89 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,03-2,05 (m, 1H), 2,94-2,98 (m, 1H), 3,22 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,51 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 5,02 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,27 (s, 1H)
1347*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-fenilurea	31	3,22 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,95 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,04 (s ancho, 1H)
1346*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(3-(tetrahidrofurán-3-iloxi)fenil)urea	47	2,04-2,10 (m, 2H), 3,17 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 3H), 4,35 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 4,79 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,95-6,99 (m, 3H), 7,06-7,12 (m, 4H), 7,20 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,83 (s, 1H)
1333*		N-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -pirán-4-il)acetamida	95	1,16-1,20 (m, 1H), 1,24-1,29 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,57-1,59 (m, 1H), 1,85-1,87 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 3H), 3,45 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 3,81 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,98 (s, 1H)

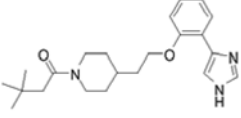
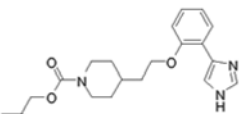
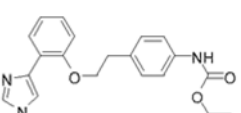
Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1344		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)-3-clorofenil)piperidina-2-carboxamida	92	1,68-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,28 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,27 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 11,6 Hz, 3,2 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,20 (dt, 1H, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 8 Hz, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2 Hz)
1222		6-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)-N-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina	14	3,23 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,96-7,07 (m, 3H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 8,89 (s ancho, 1H)
1021		4-(5-bromo-2-(2-clorofenoxi)fenil)-1H-imidazol	27	3,33 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,38 (2H, J = 6,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)
0978		4-(2-(2-fenilpropoxi)fenil)-1H-imidazol	44	1,40 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 3,33-3,40 (m, 1H), 4,18 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 4,36 (dd, 1H, J = 9 Hz, 5,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8 Hz, 1,2 Hz), 7,05 (dt, 1H, J = 8 Hz, 1,6 Hz), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,2 Hz)
0936		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etiliden)-ciclohexanocarbonitrilo	41	1,43-1,52 (m, 4H), 1,79-1,86 (m, 4H), 2,17-2,20 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz)
1345*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-nicotinamida	31	(CD <sub>3</sub> OD) 3,16 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 8 Hz, 5,2 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz)
1046		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenilcarbamato de terc-butilo	51	1,52 (s, 9H), 3,15 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 6,80 (s ancho, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,78 (s ancho, 1H)

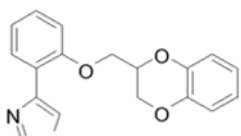
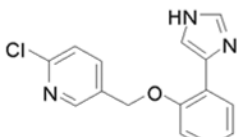
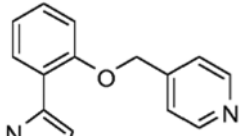
Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1191		4-(2-(2-(ciclohex-3-en-1-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	72	1,30-1,40 (s, 1H), 1,78-1,91 (m, 5H), 2,04-2,18 (m, 3H), 4,18 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,64-5,71 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 4,0 Hz)
1296		4-(2-(2-clorofeneto)xi)-3-fluorofenil)-1H-imidazol	57	3,26 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 4H), 7,54 (s ancho, 1H)
1305*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	22	1,31-1,40 (m, 2H), 1,69 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,42 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 3,94 (dd, 2H, J = 4,0, 11,2 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,4), 7,53 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,46 (s, 1H)
1295*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-fluorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	58	1,32-1,41 (m, 2H), 1,68 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,27 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,17 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,44 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 3,67 (s ancho, 2H), 3,95 (dd, 2H, J = 3,4, 11,4 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,98 (d, 8,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, 7,6 Hz)
0958		N-(3-((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)metil)encil)-acetamida	35	1,93 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (s, 1H)
1136		(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-carbamato de bencilo	28	3,13 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 5,20 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 11H), 7,45 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 10,8, 2,4 Hz)
1229		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)pirrolidin-2-ona	52	2,19 (m, 2H), 2,65 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,01 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,36 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,46 (m, 3H)

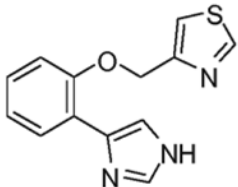
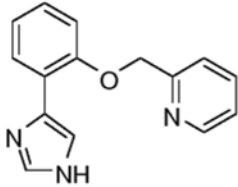
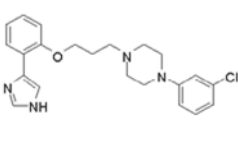
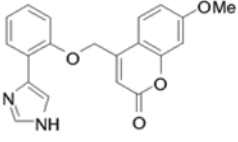
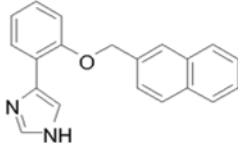
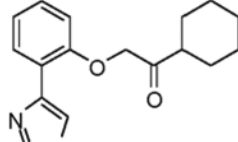
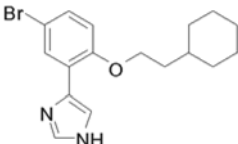
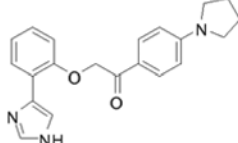
Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1225		4-(2-(4-(pirrolidin-1-il)fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	19	2,01 (m, 4H), 3,12 (t, 2H, J = 6,30 Hz), 3,28 (m, 4H), 4,37 (t, 2H, J = 6,60 Hz), 6,59 (d, 2H, J = 8,70 Hz), 6,96 -7,02 (m, 2H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 1H)
1230		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)piperidin-2-ona	40	DMSO-d <sub>6</sub> : 1,82 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, J = 3,0 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 3,0 Hz), 3,54 (m, 2H), 4,38 (t, 2H, J = 3,0 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,85 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 9,19 (s, 1H).
1223		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)piperidina	60	1,23-1,28 (m, 7H), 3,15 (m, 6H), 4,39 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,96-7,02 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58 (m, 1H)
1159		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)acetamida	17	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 2,00 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,75-7,78 (3H)
1193		5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)pirimidina	42	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,24 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,44 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H)
1198		4-(2-(2-(tiofen-2-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	43	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,38 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H)
1202		4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	39	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,39-3,43 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 2H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,17-7,40 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,79-7,87 (m, 3H)
1203		4-(2-(2-(tiofen-3-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	50	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,19 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,96-7,42 (m, 7H), 7,76-7,85 (m, 2H)
1213		4-(2-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	41	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 1,55-2,15 (m, 6H), 3,75-4,26 (m, 5H), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,91 (s, 1H)

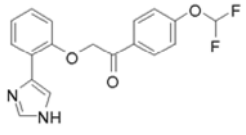
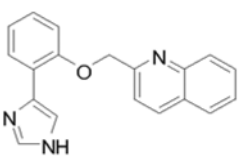
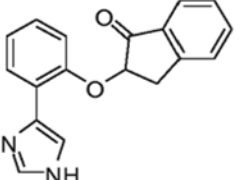
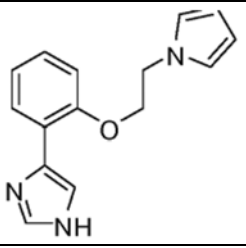
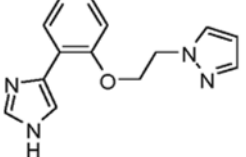
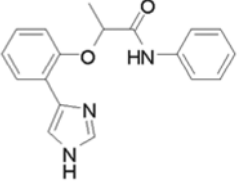
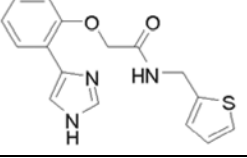
Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1218		5-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-2-cloropiridina	35	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,18 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,18-7,35 (m, 3H), 7,70-7,79 (m, 3H), 8,29-8,30 (m, 1H)
1243		4-(2-(2-bromoetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol	40	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 3,82-3,85 (m, 2H), 4,44 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,70-7,90 (m, 4H)
1260*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamida	41	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 1,29-1,35 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,20 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,29-4,33 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,16-7,32 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,67-7,77 (m, 3H), 8,21 (s, 1H)
1265*		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)urea	38	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 1,43-1,54 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 3,24 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,54-3,53 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,82 (s, 1H)
1297*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-2-clorofenil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamida	46	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 2,03-2,20 (m, 1H), 2,37 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,13-3,17 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 4,33-4,37 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H)
1298*		<i>N</i> -(3-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-4-clorofenil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamida	16	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 1,29-1,35 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,20 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,57-7,92 (m, 4H), 8,21 (s, 1H)
1366*		<i>N</i> -(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida	18	3,25-3,31 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,36 (t, 2H, J = 6 Hz), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 3H), 8,77 (s, 1H), 9,06 (s, 1H)

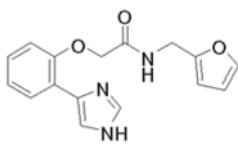
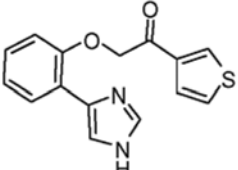
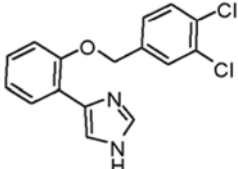
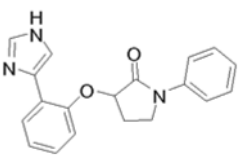
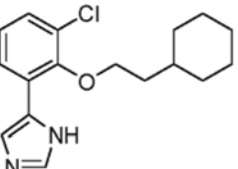
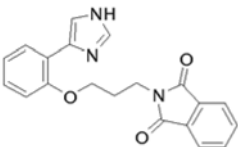
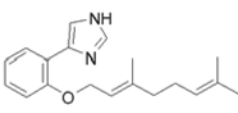


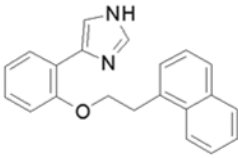
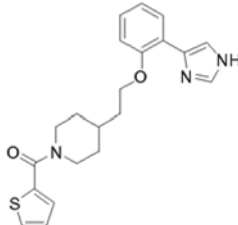
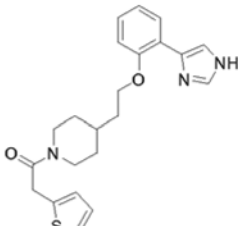
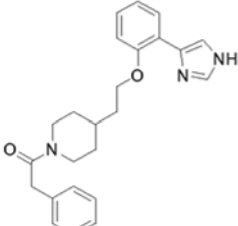
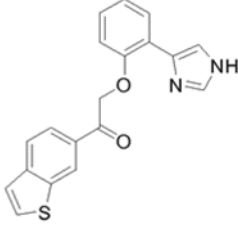
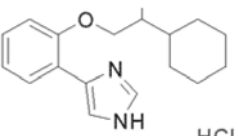
Productos a partir de tosilatos de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1143		1-(4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	48	1,04 (s, 9H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 5H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,88-3,02 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H)
1149		4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de neopentilo	84	0,94 (s, 9H), 1,15-1,28 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 4H), 2,60-2,85 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 10 Hz)
1104		4-(2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil-carbamato de etilo	51	(MeOH-d <sub>4</sub> ) 1,27 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 3,05-3,09 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,14 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 4,25-4,29 (m, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz)

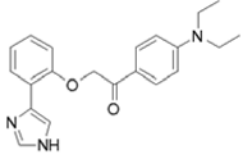
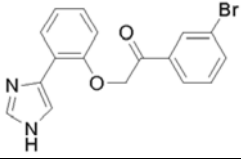
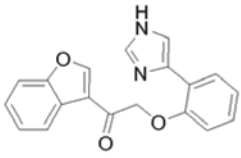
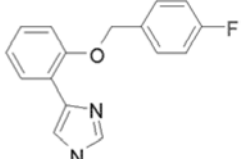
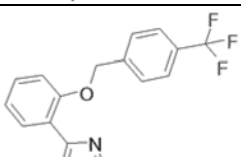
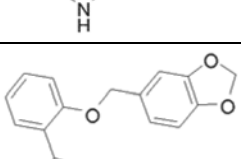
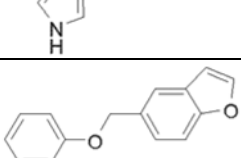
Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0968		4-(2-((2,3-dihidrobenzo[ <i>b</i> ][1,4]dioxin-2-il)metoxi)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol	12	4,24 (dd, 1H, J = 11,6 Hz, 6,8 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, 6,4 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,41-4,42 (m, 1H), 4,69-4,72 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 5H), 7,07 (dt, 1H, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz), 7,21 (dt, 1H, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H)
0980		5-((2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)metil)-2-cloropiridina	69	5,15 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07 (dt, 1H, J = 7,5 Hz, 0,9 Hz), 7,23 (dt, 1H, J = 7,5 Hz, 1,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,1 Hz)
0965		4-((2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)metil)piridina	47	5,21 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 0,6 Hz), 7,07 (dt, 1H, J = 7,5 Hz, 0,9 Hz), 7,21 (dt, 1H, J = 7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,69 (d, 1H, 0,6 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 5,7 Hz)

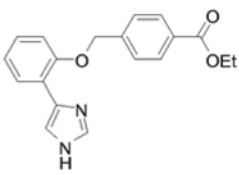
Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1289		4-((2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)metil)tiazol	94	(MeOH, d <sub>4</sub> ), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,28 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 9,07 (s, 1H)
0966		2-((2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)metil)piridina	43	5,33 (s, 2H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,69-8,71 (m, 1H)
0963		1-(3-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)propil)-4-(3-clorofenil)piperazina	28	2,12 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,59-2,68 (m, 6H), 3,18-3,22 (m, 4H), 4,20 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,76-6,82 (m, 3H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,83 (s, 1H)
0951		4-((2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)metil)-7-metoxi-2H-cromen-2-ona	10	3,86 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,83 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz)
0950		4-(2-(naftalen-2-ilmetoxi)fenil)-1H-imidazol	50	5,32 (s, 2H), 7,03-7,10 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 5H), 7,83-7,91 (m, 5H)
1354		2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)-1-ciclohexiletanona	62	1,28-1,39 (m, 3H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,74 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,84-1,93 (m, 4H), 2,49-2,54 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,05 (dt, 1H, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz), 7,20 (dt, 1H, J = 7,2 Hz, 1,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,80 (s, 1H)
1016		4-(5-bromo-2-(2-ciclohexiletoxi)fenil)-1H-imidazol	55	0,91-1,02 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,65-1,82 (m, 7H), 4,10 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H)
0994		2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanona	55	2,04-2,07 (m, 4H), 3,38 (t, 4H, J = 6,4 Hz), 5,36 (s, 1H), 6,55 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,88 (d, 3H, J = 8,8 Hz)

Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0993		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-etanona	56	5,34 (s, 2H), 6,63 (t, 1H, J = 72,8 Hz, CHF <sub>2</sub> ), 6,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 10 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz)
0981		2-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)quinolina	61	5,41 (s, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 1,2 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,55 (dt, 1H, J = 8,1 Hz, 0,9 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,31-7,82 (m, 3H), 7,89 (s, 1 H), 8,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz)
0935		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	25	3,30 (dd, 1H, J = 4,5, 16,4 Hz), 3,91 (dd, 1H, J = 7,6, 16,5 Hz), 5,08 (dd, 1H, J = 5,2,7,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,72 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz)
0973		4-(2-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	68	4,32-4,37 (m, 4H), 6,78 (s, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,4 Hz)
0974		1-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)-1H-pirazol	15	4,35 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 4,64 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,62 (1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,77 (s, 1H)
0991		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-N-fenilpropanamida	32	1,75 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 5,01 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 7,00-7,12 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,75 (s, 1H)
0990		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida	75	4,68 (s, 2H), 4,71 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 6,8 Hz)

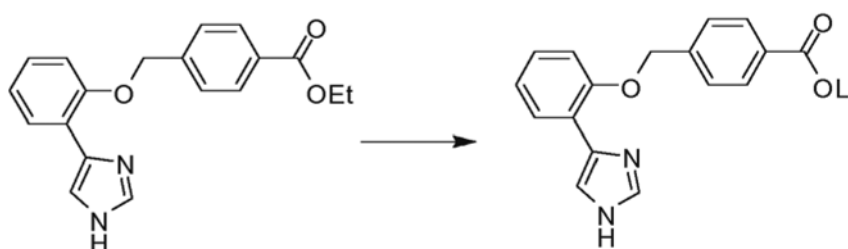
Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0989		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-N-(furan-2-ilmetil)acetamida	81	4,54 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,67 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,89 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,23 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz)
1002		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(tiofen-3-il)etanona	62	5,37 (s, 2H), 6,97 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,52-7,54 (doblete fusionado con un singlete, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,83 (s, 1H)
1003		4-(2-(3,4-diclorobenciloxi)fenil)-1H-imidazol	39	5,13 (s, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,95 (s ancho, 1H)
1008		3-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-fenilpirrolidin-2-ona	50	2,39-2,50 (m, 1H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,98 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22-7,28 (m fusionado con CHCl <sub>3</sub> , 2H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,78 (s, 1H)
1086		5-(3-cloro-2-(2-ciclohexiletoxi)fenil)-1H-imidazol	67	0,88-0,97 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 3H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 7H), 3,92 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,09 (t, 1H, 8,0 Hz), 7,27 (doblete fusionado con CHCl <sub>3</sub> , 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (doblete fusionado con un singlete, 2H)
0983		2-(3-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)propil)isoindolina-1,3-diona	50	DMSO d <sub>6</sub> : 2-10-2,20 (m, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,10 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,06 (d, 1H, J = 12,0 Hz)
0960		(E)-4-(2-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)fenil)-1H-imidazol	37	1,58 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 4H), 4,63 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 5,02-5,12 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 6,0, 1,2 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 10,21 (s, 1H)

Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1025		4-(2-(2-(naftalenil)etoxi)fenil)-1H-imidazol	15	3,66 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,53 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,18 (dt, 1 H, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,41-7,58 (m, 4H), 7,64 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,90 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz)
1165		(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona	56	1,10-1,40 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 5H), 2,70 - 3,0 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,20-4,60 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz)
1176		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona	74	0,90-1,30 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 5H), 2,52 (t, 1 H, J = 12,0 Hz), 2,97 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 3,80-3,95 (m, 3H), 4,07 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,82 (s ancho, 2H)
1186		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	80	0,80-1,25 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 5H), 2,0-2,10 (m, 1H), 2,51 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,81 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,85-7,05 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,79 (s ancho, 1H)
1018		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(benzo[b]tiofen-6-il)etanona	25	5,42 (s, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (dt, 1H, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,18 (dt, 1H, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 0,8 Hz)
1052		hidrocloruro de 4-(2-(2-(ciclohexilpropoxi)fenil)-1H-imidazol	23	0,9327-1,27 (m, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,69 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 3,93 (t, 1 H, J = 8,67 Hz), 4,09 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,43 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,56 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,71 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,23 Hz)

Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0995		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-1-(4-(dietilamino)fenil)etanona	64	1,19 (t, 6H, J = 7,08 Hz), 3,41 (q, 4H, J = 7,08 Hz), 5,30 (s, 2H), 6,63 (2H, d, J = 9,15 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,59 Hz), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,44 Hz), 7,83 (t, 3H, J = 4,26 Hz)
0953		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-1-(3-bromofenil)etanona	47	5,44 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,19 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 7,47 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,60 (s ancho, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 8,14 (s, 1H).
0992		2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)-1-(benzofuran-3-yl)etanona	67	5,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6,88 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,40 Hz), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 7,48 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 3,28 Hz)
1022		4-(2-(4-fluorobenciloxi)fenil)-1H-imidazol	30	5,14 (s, 2H), 7,02-7,13 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 7,5 Hz)
1023		4-(2-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-1H-imidazol	15	5,25 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,68-7,69 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz)
1027		4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetoxi)fenil)-1H-imidazol	30	5,06 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,79-6,93 (m, 4H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H)
1028		4-(2-(benzofuran-5-ylmetoxi)fenil)-1H-imidazol	31	5,25 (s, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,67-7,69 (2H), 7,87-7,89 (m, 1H)

Productos a partir de bromuros/yoduros/cloruros de alquilo				
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1029		4-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)benzoato de etilo	59	1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,37 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,21 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 6 Hz), 8,31 (s ancho, 1H)

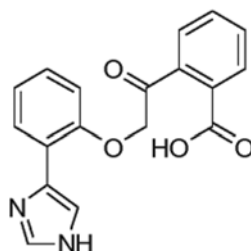
**Ejemplo 20.** 4-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)benzoato de litio



5

Se diluyó 4-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)benzoato de etilo (0,33 mmol, 105 mg) con MeOH (3 ml) y agua (1 ml) seguido de la adición de LiOH·H<sub>2</sub>O (0,33 mmol, 14,35 mg). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío para dar el producto.

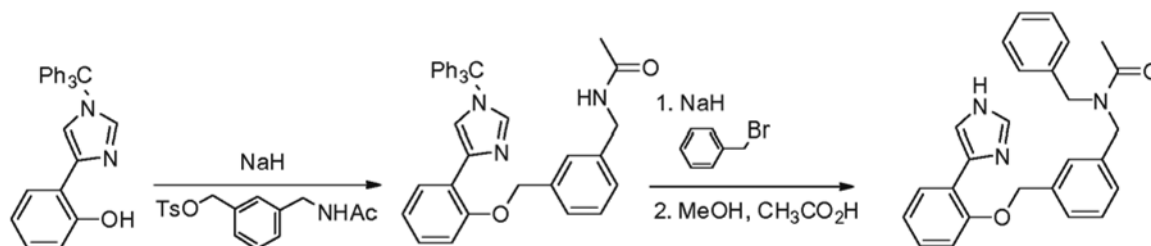
**10 Ejemplo 21.** Ácido 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)acetil)benzoico



A una solución de 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)acetil)benzoato de etilo (0,142 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,713 mmol). Después de agitar durante 5 h la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N y se trató con NH<sub>3</sub> (solución en etanol) hasta que el pH era básico, la solución se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna para dar el producto final. Rendimiento 46%. (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): 4,69 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 6,18 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 5,55 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 5,79 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 5,10 Hz), 7,47-7,56 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, J = 5,00 Hz), 8,21 (s ancho, 1H).

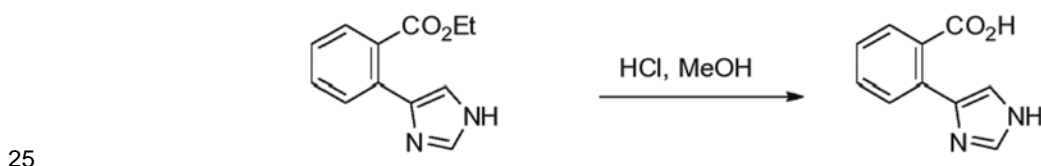
20

**Ejemplo 22.** N-(3-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)encil)-N-bencilacetamida



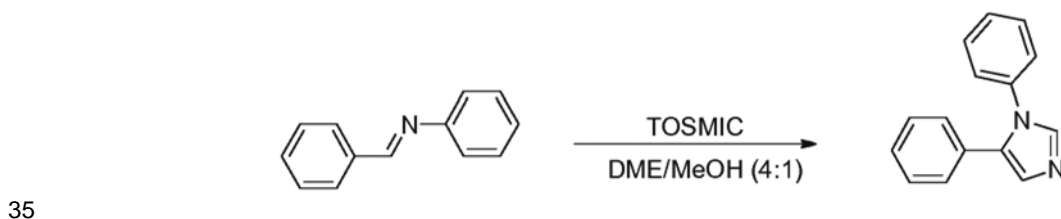
A una solución agitada de 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenol (0,5 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (36,0 mg, 0,75 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar durante 10 min. A la solución resultante se añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-(acetamidometil)bencilo (200,0 mg, 0,6 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó usando cromatografía en columna. El producto se aisló en forma de un sólido blanco con 63% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 1,95 (s, 3H), 4,21 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,95 (s, 2H), 5,65 (s ancho, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,10-7,30 (m, 21H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz). A una solución agitada del imidazol obtenido (0,25 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (18,0 mg, 0,37 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar durante 10 min. A la solución resultante se añadió bromuro de bencilo (51,0 mg, 0,30 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. A una solución del producto bruto obtenido antes se añadió ácido acético (1,0 ml) y MeOH (4,0 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado (rotámetro 1:1) con 35% de rendimiento global. RMN <sup>1</sup>H: 2,15 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,00-7,50 (m, 22H), 7,56 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,93 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 8,07 (d, 2H, J = 7,6 Hz)

**Ejemplo 23.** Ácido 2-(1H-Imidazol-4-il)benzoico



A una solución agitada de 2-(1H-imidazol-5-il)benzoato de etilo (0,25 mmol) en MeOH, se añadieron 2 ml de solución de HCl (2 ml, 1,0 M en MeOH). La solución se dejó agitar a 80 °C durante 24 h y después la solución se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro deseado con 86% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 7,31-7,44 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,04 (s ancho, 1H)

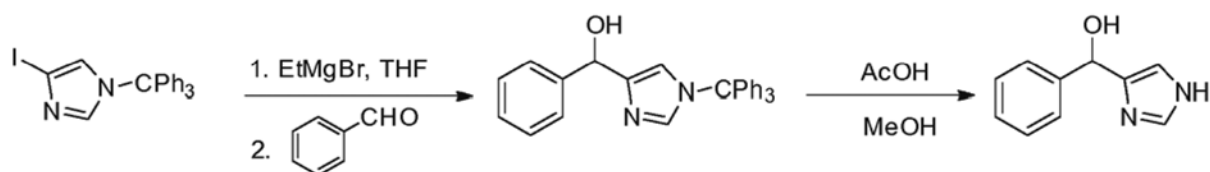
**Ejemplo 24.** 1,5-Difenil-1H-imidazol



A una solución agitada de (E)-N-bencilidenanilina (1,0 mmol) en THF (5 ml) se añadió TOSMIC (1,1 mmol) y *t*-BuONa (2,2 mmol). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 días. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se absorbió en gel de sílice. Después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice, se obtuvo el producto deseado con 18% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 7,10-7,16 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,73 (s, 1H)

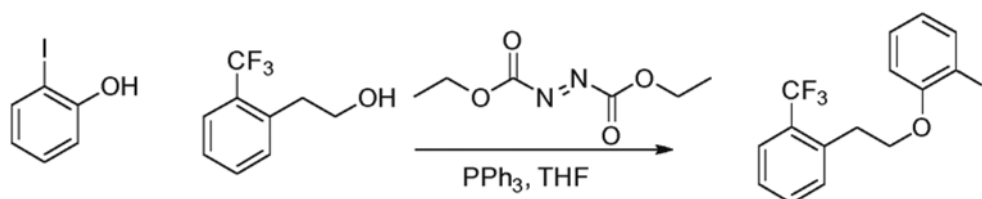
**Ejemplo 25.** (1H-Imidazol-4-il)(fenil)metanol





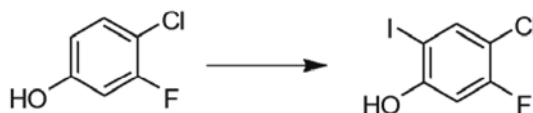
A la solución agitada de 4-yodo-1-trifil-1H-imidazol (0,5 mmol) en THF en condiciones anhidras, se añadió EtMgBr (0,33 ml, 3 M en éter dietílico). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 1,5 h se añadió 5 benzaldehído y la reacción se dejó agitar durante la noche. Después de completarse la reacción, se añadieron con cuidado unas gotas de metanol a 0 °C. El residuo bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. A una solución del imidazol bruto de la etapa previa se añadió ácido acético (1,0 ml) y MeOH (4,0 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 10 con agua, salmuera, y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado con 57% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 1,27 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H)

#### 15 Ejemplo 26. 1-Yodo-2-(2-(trifluorometil)fenetoxi)bencono



A una solución agitada del 2-yodofenol (220,0 mg, 1,0 mmol), 2-(2-(trifluorometil)fenil)etanol (228,0 mg, 1,2 mmol), y 20 trifenilfosfina (314,0 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DEAD (40% en tolueno, 1,20 mmol, 0,35 ml). La solución amarilla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo bruto se disolvió en DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH al 10% (2 x 10 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 25 hexanos/EtOAc como eluyente. El compuesto se aisló con 56% de rendimiento en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H: 3,17 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz).

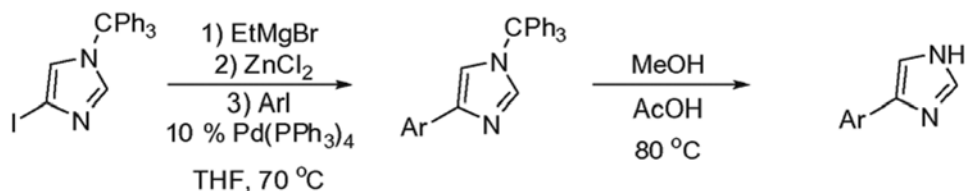
#### 30 Ejemplo 27. 4-Cloro-5-fluoro-2-yodofenol



Se disolvió el 3-fluoro-4-clorofenol (1,78 g, 12,1 mmol) en metanol (40 ml). Se añadieron yoduro sódico (3,63 g, 24,2 mmol) e hidróxido sódico (0,97 g, 24,2 mmol), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota solución acuosa 35 de hipoclorito sódico (NaOCl al 6,0%, 24,2 mmol) a lo largo de 75 minutos a 0-3 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a 0-2 °C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se observaron precipitados blancos. La mezcla se ajustó a pH 7 usando solución acuosa de HCl 1 M mientras se agitaba. La capa acuosa se extrajo con éter tres veces y la capa de éter se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico, salmuera, las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se separó a presión reducida para dar el residuo que se 40 purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 1:1 para dar el producto deseado (1,60 g, 64% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 6,84 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

**Ejemplo 28.** Procedimiento general para el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de yoduros de arilo con

cloruro de (1-tritil-1H-imidazol-4-il)zinc(II)

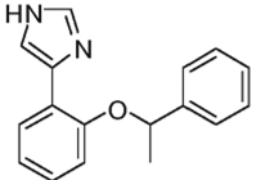
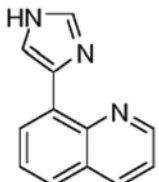
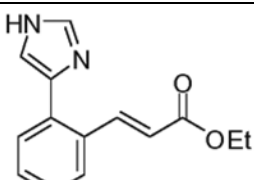
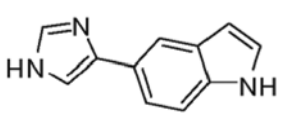
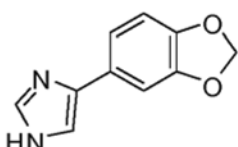
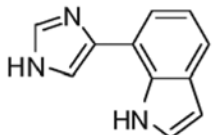
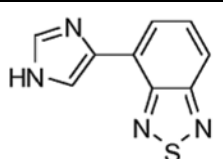
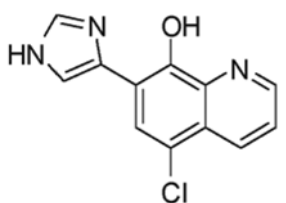


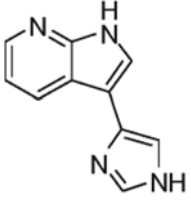
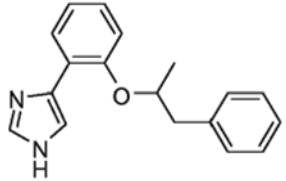
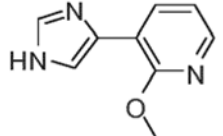
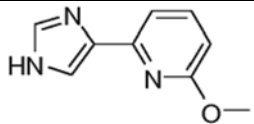
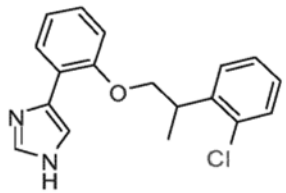
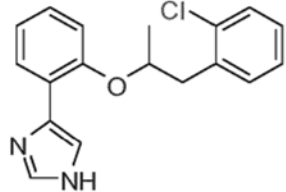
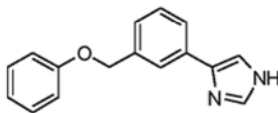
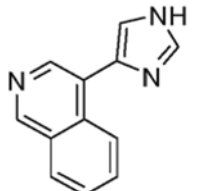
- 5 A una solución agitada de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (218,0 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (4 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota EtMgBr (1,0 M en THF, 0,5 mmol, 0,5 ml), en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución resultante se dejó agitar durante 90 min y se añadió ZnCl<sub>2</sub> anhidro (0,5 mmol, 68,2 mg). La suspensión blanca resultante se dejó agitar durante 90 min y se añadió una solución del yoduro de arilo (0,5 mmol) en THF (1 ml) seguido de la adición inmediata de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C
- 10 durante 12 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y la capa orgánica se lavó con un tampón de EDTA (ac) (pH = 9) (2 x 5 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. A una solución del imidazol bruto de la etapa previa se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y MeOH (4,0 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se
- 15 ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado.

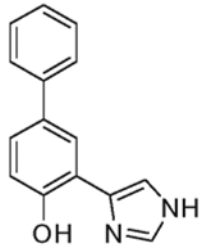
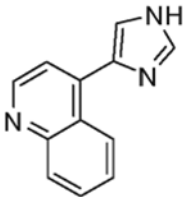
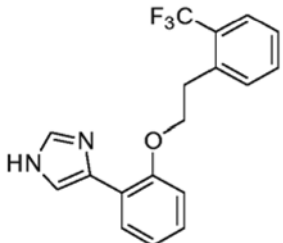
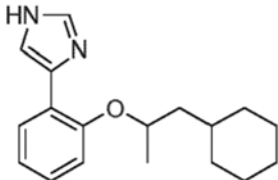
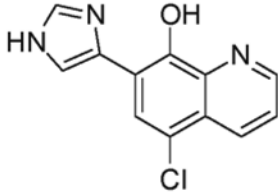
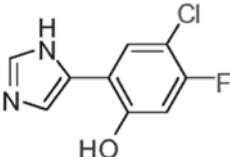
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 28, sustituyendo los

20 materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0972		2-(1H-imidazol-4-il)pirimidina	15	7,69 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, J = 5,1 Hz)
0961		6-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	30	6,49 (s, 1H), 7,07-7,23 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,74-7,76 (m, 2H), 8,75 (s, 1H)
1024		4-(2-(1-(4-clorofenil)etoxi)fenil)-1H-imidazol	25	1,73 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 5,45 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 0,9 Hz), 6,99 (dt, 1H, J = 7,5 Hz, 1,2 Hz), 7,04 (dt, 1H, J = 7,2 Hz, 1,8 Hz), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1024		4-(2-(1-pheniletoxi)fenil)-1H-imidazol	30	1,75 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 5,47 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8 Hz, 1,2 Hz), 7,05 (dt, 1H, J = 8 Hz, 1,6 Hz), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,2 Hz)
0952		8-(1H-imidazol-4-il)quinolina	29	7,46 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 4,2 Hz), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, 1,2 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz), 8,93 (dd, 1H, J = 4,2 Hz, 1,8 Hz)
1014		(E)-3-(2-(1H-imidazol-4-il)fenil)acrilato de etilo	70	1,31 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,26 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,1 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 16 Hz)
0949		5-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	57	(MeOH-d <sub>4</sub> ) 6,45 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H)
0955		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-imidazol	45	5,96 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21-7,23 (m, 3H), 7,65 (s, 1H)
0948		7-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	38	6,56 (s, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,40-7,42 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,79 (s ancho, 1H)
0962		4-(1H-imidazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol	32	7,68 (t, 1H, 7,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,07 (s ancho, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 6,4 Hz)
0956		5-cloro-7-(1H-imidazol-4-il)quinolin-8-ol	30	(MeOH-d <sub>4</sub> ) 7,57 (dd, 1H, J = 2,0, 9,1 Hz), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,59 (d, 1H, 6,5 Hz), 8,8 (d, 1H, 4,7 Hz)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0964		3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	4	(MeOH-d <sub>4</sub> ) 7,08 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, 4,9, 7,9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 7,3 Hz)
0988		4-(2-(1-fenilpropan-2-iloxi)fenil)-1H-imidazol	23	1,36 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,03-3,15 (m, 2H), 4,83-4,88 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,17-7,37 (m, 7H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz)
1012		3-(1H-imidazol-4-il)-2-metoxipiridina	53	3,96 (s, 3H), 6,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)
1009		2-(1H-imidazol-4-il)-6-metoxipiridina	60	4,09 (s, 3H), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,24 (s ancho, 1H)
1109		4-(2-(2-(2-clorofenil)propoxi)fenil)-1H-imidazol	48	1,40 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,3 Hz)
1043		4-(2-(1-(2-clorofenil)propan-2-iloxi)fenil)-1H-imidazol	39	1,38 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,08 (dd, 1H, J = 6,2, 13,8 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 6,6, 13,8 Hz), 4,90-4,98 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,64-7,79 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 6,4 Hz)
0996		4-(3-(fenoximetil)fenil)-1H-imidazol	29	4,94 (s, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,90-7,02 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 6H)
1004		4-(1H-imidazol-4-il)isoquinolina	35	7,18 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,98 (dt, 1H, J = 7,6, 1,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,85 (s, 1H), 9,57 (s, 1H)

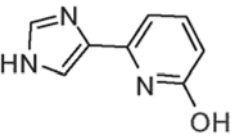
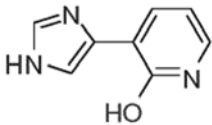
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1005		3-(1H-imidazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-ol	56	(MeOH-d <sub>4</sub> ) 7,15-7,28 (m, 4H), 7,28 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,60-7,82 (m, 3H), 8,01 (m, 2H)
1007		4-(1H-imidazol-4-il)quinolina	15	7,40-7,51 (m, 4H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 3H)
1040		4-(2-(2-(trifluorometil)-fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	17	3,38 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (dt, 1H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,6 Hz)
1044		4-(2-((1-ciclohexilpropan-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazol	8	1,0-1,28 (m, 4H), 1,35 (d, 3H, J = 6,09 Hz), 1,42-1,82 (m, 9H), 4,65 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,79 (s ancho, 1H)
0956		5-cloro-7-(1H-imidazol-4-il)quinolin-8-ol	73	7,43 -7,70 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 8,55 Hz, 1,35 Hz), 8,81 (dd, 1H, J = 4,14 Hz, 1,20 Hz).
1130		4-cloro-5-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	35	(MeOH-d <sub>4</sub> ), 6,68-6,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H)

#### Ejemplo 29. Procedimiento general para la desmetilación de metoxipiridinas

Una mezcla de la metoxipiridina (0,5 mmol) y disolución acuosa de HCl 3 M (5 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se hizo básica por adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, y los cristales precipitados se recogieron por filtración a vacío. Los sólidos se lavaron con agua destilada y los cristales se secaron a presión reducida hasta lograr una masa constante.

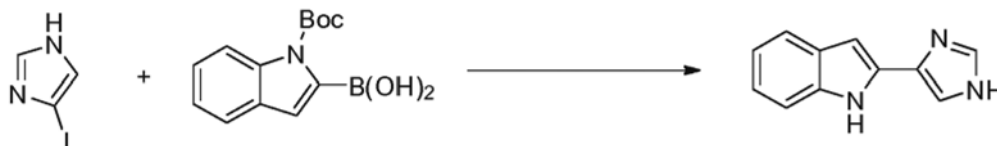
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 29, sustituyendo los

materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1011		6-(1H-imidazol-4-yl)piridin-2-ol	38	6,27 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 11,68 (s ancho, 1H), 12,04 (s ancho, 1H)
1015		(1H-imidazol-4-yl)piridin-2-ol	84	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 6,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 11,29 (s ancho, 1H), 12,4 (s ancho, 1H)

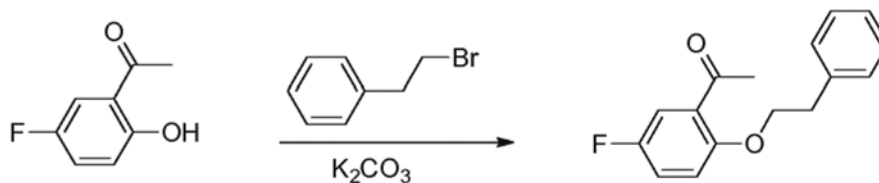
### Ejemplo 30. 2-(1H-imidazol-4-yl)-1H-indol

5



Una mezcla de DMF (3 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,75 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron 4-yodo-1H-imidazol (145,5 mg, 0,75 mmol), ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)borónico (235,0 mg, 0,9 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (86,7 mg, 75,0 μmol) seguido de purgado con nitrógeno durante 2 minutos adicionales. La solución se calentó a 85°C durante la noche. La solución se vertió en agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera y se secaron. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH/DCM al 10% como eluyente. El grupo protector BOC se perdió durante la secuencia de reacción. Rendimiento = 37%. RMN <sup>1</sup>H: 6,66 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,63 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

### Ejemplo 31. 1-(5-fluoro-2-fenoxifenil)etanona

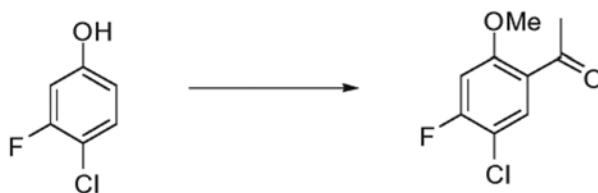


20

A una solución agitada de fenol (1,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 mmol) en DMF se añadió bromuro de fenetilo (1,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró usando un rotavapor y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución resultante se concentró y se purificó usando cromatografía en columna. El producto se obtuvo con 60% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 2,50 (s, 3H), 3,16 (t, 2H, J = 6Hz), 4,29 (t, 2H, J = 6Hz), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,41-7,48 (m, 1H).

### Ejemplo 32. 1-(5-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)etanona

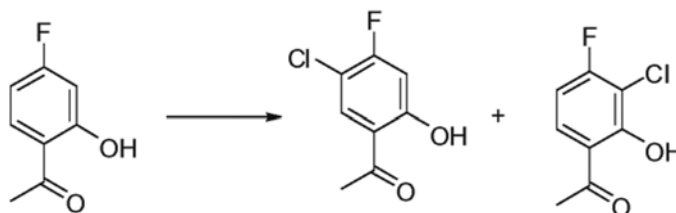
30



A una disolución agitada de DMF (10 ml) y 4-cloro-3-fluorofenol (1 g, 6,84 mmol) a t.a., se añadió  $K_2CO_3$  (1,4 g, 10,3 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 min adicionales. Se añadió yoduro de metilo (1,16 g, 8,21 mmol) a la mezcla y la mezcla se dejó agitar durante la noche a t.a. Después de completarse la reacción, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3X15 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con agua, salmuera y se secó. El 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno se obtuvo por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 10/1). A una solución agitada de 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno (1,09 g, 6,82 mmol) y  $AlCl_3$  (1,36 g, 10,23 mmol) en  $CH_3NO_2$  a 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (0,80 g, 10,23 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3X15 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con agua, salmuera y se secó. El disolvente se separó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando hexanos/acetato de etilo 10/1 para dar el producto (46%). RMN  $^1H$ : 2,59 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,78 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

15

**Ejemplo 33.** 1-(5-Cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona y 1-(3-Cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona



A la 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (1,7 g, 11,03 mmol) en ácido acético glacial (24 ml) a 10 °C se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (2,23 g, 16,54 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C y se dejó agitar durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (30 ml). La capa de agua se extrajo con EtOAc tres veces. El EtOAc se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , agua, salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. Se recrystalizó. La mezcla se purificó por cromatografía en columna usando hexanos:acetato de etilo 1:10 para dar 234 mg de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona y 400 mg de 1-(3-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona. Estos compuestos se usaron en la siguiente etapa sin caracterización.

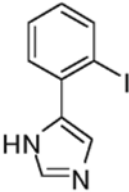
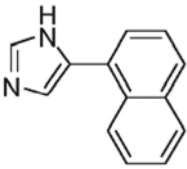
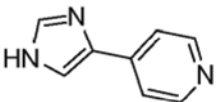
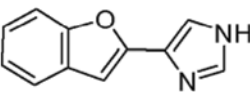
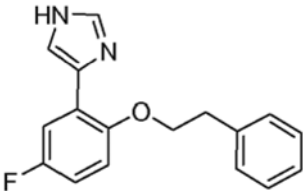
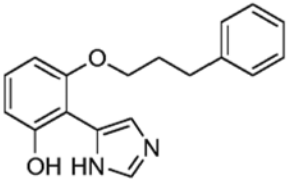
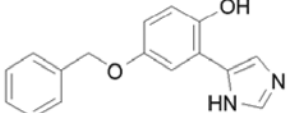
25

**Ejemplo 34.** Procedimiento general para la condensación de  $\alpha$ -bromofenonas con formamida

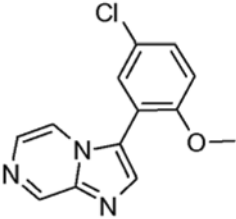
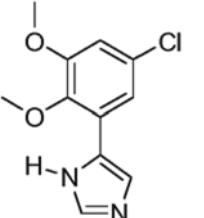
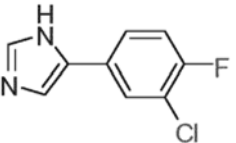
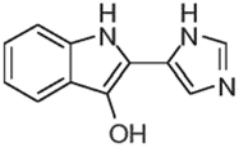
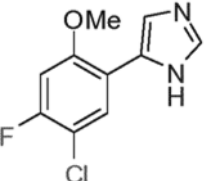
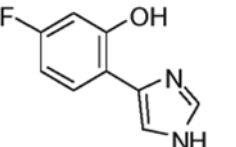
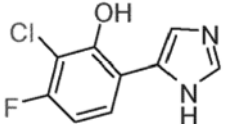
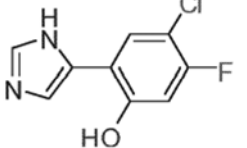
Una solución del derivado de  $\alpha$ -bromofenona (1,34 mmol) se calentó (170-180 °C) en formamida (10 ml) durante 5-10 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con solución saturada de  $NaHCO_3$  (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron a vacío para dar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto final.

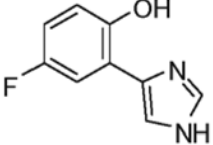
35

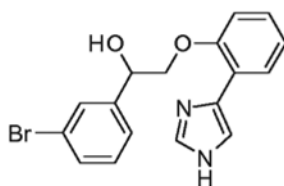
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 34, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1119		5-(2-yodofenil)-1H-imidazol	52	(conjunto de picos observado debido a la rotación restringida) 6,95 (dt, 1H, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz), 7,10 (dt, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,55-7,63 (m, 5H), 7,79 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz)
0957		5-(naftalen-1-il)-1H-imidazol	48	7,24 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,57 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,86-7,89 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H)
0982		4-(1H-imidazol-4-il)piridina	54	7,70-7,90 (m, 4H), 8,45 (d, 2H, J = 4,8 Hz)
1026		4-(benzofuran-2-il)-1H-imidazol	32	7,20-7,38 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,96 (s, 1H)
1292		4-(5-fluoro-2-fenetoxifenil)-1H-imidazol	42	3,18 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,49 (dd, 1H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,56 (s, 1H)
1010		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(3-fenilpropoxi)fenol	4	2,24 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6,32 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,24), 7,21-7,32 (m, 5H), 7,72 (s, 2H)
1105		4-(benciloxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	21	5,02 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 2,92 Hz, 4,47 Hz), 6,91 (s, 1H, J = 8,88 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,84 Hz), 7,26-7,45 (m, 6H), 7,67 (s, 1H)



Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
		3-(5-cloro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirazina	20	3,99 (s, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 6,60 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 1,98 Hz, 4,62 Hz), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 3,24 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,88 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 1,92 Hz)
		5-(5-cloro-2,3-dimetoxifenil)-1H-imidazol	76	3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,72 (s, 1H).
1037		5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol	49	7,12-7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,62 (1H), 7,71 (1H), 7,82 (1H), 9,30-9,80 (ancho, 1H)
1048		2-(1H-imidazol-5-il)-1H-indol-3-ol	13	7,63-7,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,87-7,91 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)
1051		5-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-imidazol	20	3,94 (s, 3H), 6,76-6,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H)
1120		5-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	40	6,54-6,60 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,70 (s, 1H)
1129		2-cloro-3-fluoro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol	11	(MeOH-d <sub>4</sub> ), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H)
1130		4-cloro-5-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	21	(MeOH-d <sub>4</sub> ), 6,68-6,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1113		4-fluoro-2-(1H-imidazol-4-il)fenol	33	6,84-6,95 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H)

**Ejemplo 35.** 2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(3-bromofenil)etanol

5

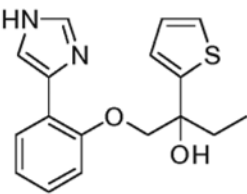
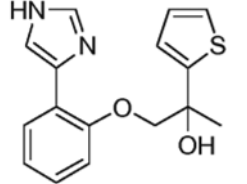
A una solución de 2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(3-bromofenil)etanol (0,025 g, 0,0699 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,349 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se inactivó por adición de HCl 1 N seguido de basificación con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), el extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna para dar el producto final. Rendimiento 84%. RMN <sup>1</sup>H: 3,48 (s, 1H), 4,08 (t, 1H, J = 9,39 Hz), 4,40 (dd, 1H, J = 3,06, 6,69 Hz), 5,18 (dd, 1H, J = 3,48, 5,85 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,59 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 7,59 Hz), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,73 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,80 Hz), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,66 (s, 1H).

15 **Ejemplo 36.** Procedimiento general para la adición de reactivo de Grignard a cetonas

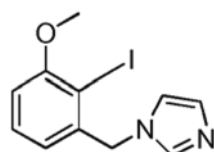
A una solución de 2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(tiofen-2-il)etanol (0,211 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió reactivo de Grignard (0,633 mmol) y la solución se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar el aceite bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 36, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

25

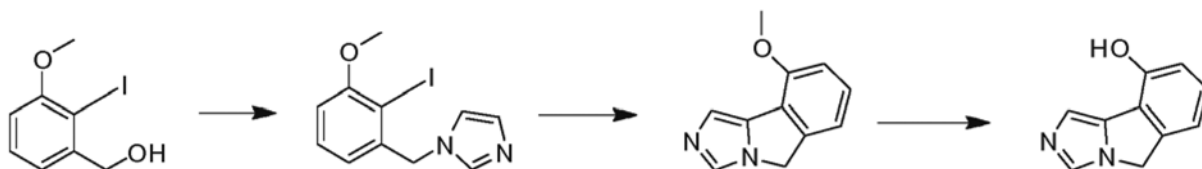
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
0976		1-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-2-(tiofen-2-il)butan-2-ol	91	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> : 0,85 (t, 3H, J = 6,93 Hz), 1,97 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 6,87 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 6,87 Hz), 6,95-7,02 (m, 4H), 7,20 (t, 2H, J = 5,55 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 5,58 Hz)
0977		1-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-2-(tiofen-2-il)propan-2-ol	73	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD: 4,69 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 6,18 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 5,55 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 5,79 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 5,10 Hz), 7,47-7,56 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, J = 5,00 Hz), 8,21 (s ancho, 1H)

**Ejemplo 37.** 1-(2-Yodo-3-metoxibencil)-1H-imidazol



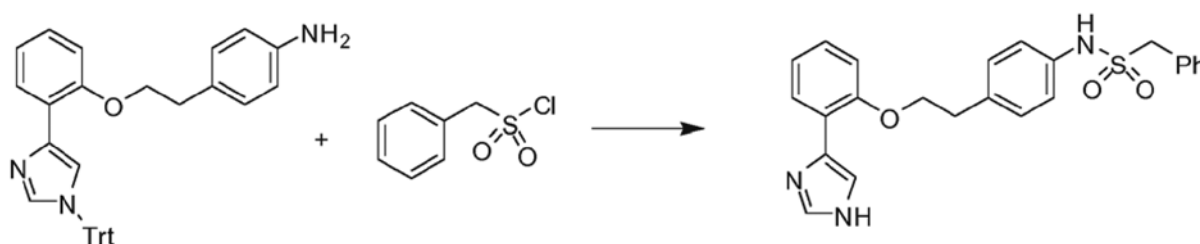
A una solución de (2-yodo-3-metoxifenil)metanol (0,350 g, 1,33 mmol), (*Organic Letters*, 2001, vol. 3, nº 21 pág. 3245-3248) imidazol (0,181 g, 2,65 mmol) y trifenilfosfina (0,382 g, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se añadió azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno; 0,664 ml). La solución amarilla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante la noche. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos al 5%, EtOAc; Hexanos al 20%). Rendimiento = 43%. RMN <sup>1</sup>H: 3,90 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,43 (d, 1H, J = 5,70 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 6,09 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 6,03 Hz)

10

**Ejemplo 38.** 9-Metoxi-5,5H-imidazo[5,1-a]isoidol

15 Una mezcla de 1-(2-yodo-3-metoxibencil)-1H-imidazol (0,180 g, 0,573 mmol), carbonato potásico (1,146 mmol) en dimetilsulfóxido se purgó con nitrógeno durante 5 min y se le añadió trifenilfosfina (0,057 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0286 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 36 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación cromatográfica dio el producto deseado con 37% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 3,96 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 7,96 Hz), 7,69 (s, 1H).

20

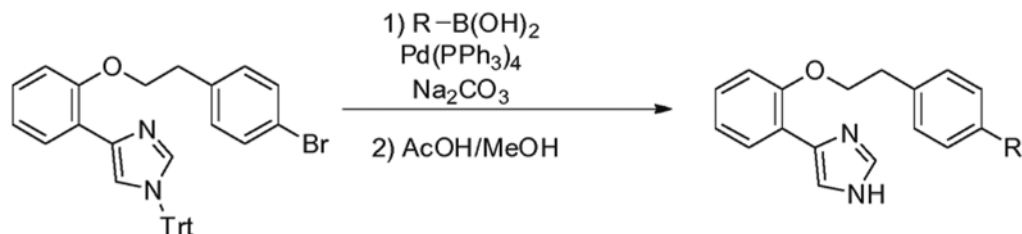
**Ejemplo 39.** N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida\*

25

A una solución de 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (80 mg, 0,153 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió piridina (24 ml, 0,307 mmol) seguido de cloruro de bencilsulfonilo (32 mg, 0,169 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en metanol (4 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con solución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH/diclorometano al 5% como eluyente para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillento (52 mg, 0,120 mmol, 79%). RMN <sup>1</sup>H: 3,16 (t, 2H, J = 63,4 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,36 (s, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,11 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 7,19 (s, 2H), 7,28-7,31 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

35

**Ejemplo 40.** Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki



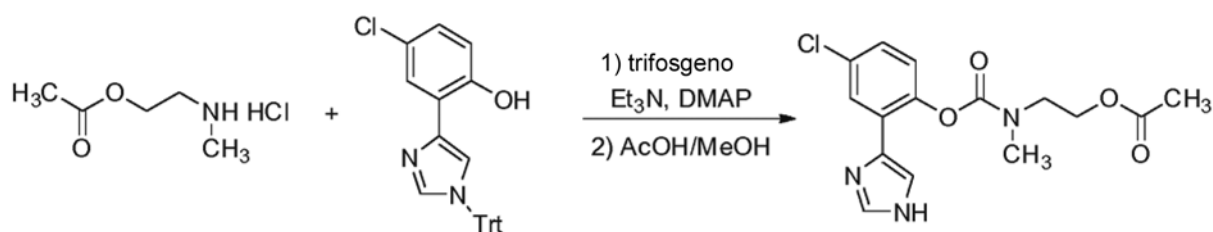
Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4,8 mg, 4,1  $\mu\text{mol}$ ) a una solución del bromuro de arilo (0,2 mmol), el ácido borónico (0,3 mmol), y carbonato sódico (0,4 mmol) en DME/agua 2:1 (6 ml). La mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente: gradiente de EtOAc/hexanos al 10% a 100%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 40, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN $^1\text{H}$
1200		4-(2-(4-(tiofen-2-il)fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	77	3,23 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,43 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,96-7,09 (m 3H), 7,18-7,39 (m, 6H), 4,79 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 9,57 (s ancho, 1H)
1201		4-(2-(4-(tiofen-3-il)fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	44	3,24 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,45 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,61-7,72 (m, 3H)

15

**Ejemplo 41.** Acetato de 2-(((4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)carbonil)(metil)amino)etilo



A una suspensión de hidrocloreto de acetato de 2-(metilamino)etilo (preparada como se describe en TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. Patente: WO2003/105845 A1, 2003) (250,0 mg, 1,63 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trifosgeno (483,0 mg, 1,63 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (907  $\mu\text{l}$ , 6,51 mmol) a 0 °C. La solución se dejó agitar durante 1 h y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. El residuo bruto se disolvió en DCM (5 ml), se añadieron el derivado de fenol (568,9 mg, 1,30 mmol) y DMAP (397,7 mg, 3,26 mmol). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. Se añadió al residuo MeOH (3 ml) y AcOH (2 ml) y la solución se calentó a 80 °C durante 30 min. La solución se diluyó con

agua y se hizo básica con  $K_2CO_3$  sólido (pH ~ 8-9). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron ( $Na_2SO_4$ ). El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto (115 mg, 21% de rendimiento). RMN  $^1H$ : mezcla de isómeros rotacionales: 2,02, 2,08 (dos s, 3H), 3,07, 3,21 (dos s, 3H), 3,62 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 3,75 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 4,27-4,32 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

#### Ejemplo 42. Profármacos



10

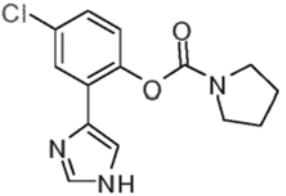
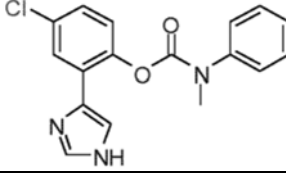
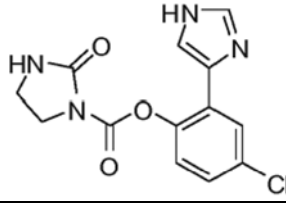
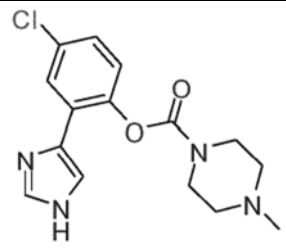
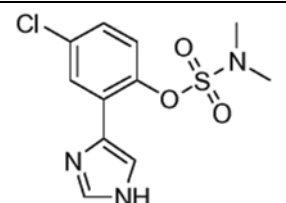
A una solución agitada del fenol adecuado (2,0 mmol),  $Et_3N$  (3,0 mmol), y DMAP (0,2 mmol) en DCM (15 ml) se añadió lentamente el cloruro de carbamoilo adecuado (3,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con DCM (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó ( $Na_2SO_4$ ).

15 MeOH/AcOH 3:2 (5 ml). La solución se calentó a 80 °C durante 30 min. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La solución se hizo básica por adición de  $K_2CO_3$  sólido hasta aproximarse a pH = 9,0 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron ( $Na_2SO_4$ ). La solución se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando gradiente de DCM: MeOH (0-10%) como eluyente.

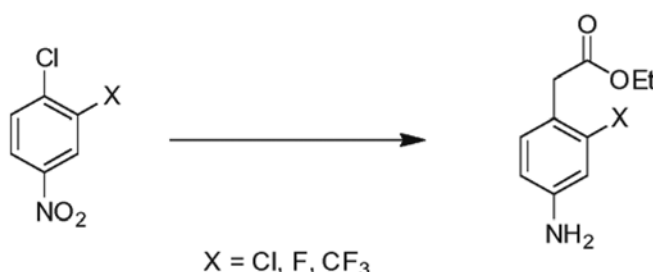
20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 42, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN $^1H$
1035		dimetilcarbamato de 4-bromo-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	41	3,04 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2,1,7,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 10,37 (s ancho, 1H)
1076		dimetilcarbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	53	3,00 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,79 (s ancho, 1H)
1085		diisopropilcarbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	62	1,31 (d, 12H, J = 4,9 Hz), 3,94 (s ancho, 1H), 4,18 (s ancho, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1087		pirrolidina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	42	1,91-1,99 (m, 4H), 3,49 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,84 (s ancho, 1H)
1088		metil(fenil)carbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	48	(dmsó-d <sub>6</sub> ) 3,35 (s, 3H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 12,26 (s ancho, 1H)
1147		2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	11	(dmsó-d <sub>6</sub> ) 3,39 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz)
1112		4-metilpiperazina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	22	(dmsó-d <sub>6</sub> ) 1,87 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,14-7,31 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,45 (s ancho, 1H)
1245		dimetilsulfamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	61	2,77 (s, 6H), 7,24 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

**Ejemplo 43.** Procedimiento general para la síntesis de 2-(4-aminofenil)acetatos de etilo



5

A una suspensión de NaH al 95% (24,38 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota malonato de dimetilo (22,17 mmol) en DMF (3 ml) a lo largo de un periodo de 20 min, y se continuó agitando a 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota el 1-cloronitrobenzeno adecuado (11,08 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C a lo largo de un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió

a temperatura ambiente y se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (10 ml) y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La solución se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se recrystalizó en EtOH para dar el 2-(2-cloro-4-nitrofenil)malonato de dimetilo en forma de un sólido.

5

A una solución agitada de HCl concentrado (18 ml) diluida a 72 ml con etanol o metanol se añadió el 2-(2-cloro-4-nitrofenil)malonato de dimetilo adecuado (7,8 mmol). Después la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml). Después esta mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con  $\text{H}_2\text{O}$  y

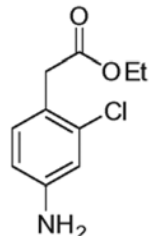
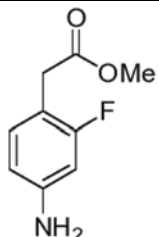
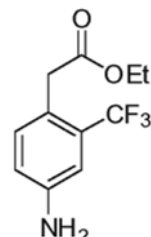
10  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto bruto se llevó a la siguiente etapa.

A una solución del compuesto nitro (3,61 mmol) en metanol (25 ml) se añadió Pd/C al 5% (0,36 mmol). Se extrajo el aire del recipiente y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de  $\text{H}_2$ . La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite/gel de sílice y el disolvente se separó a presión reducida para dar la anilina pura.

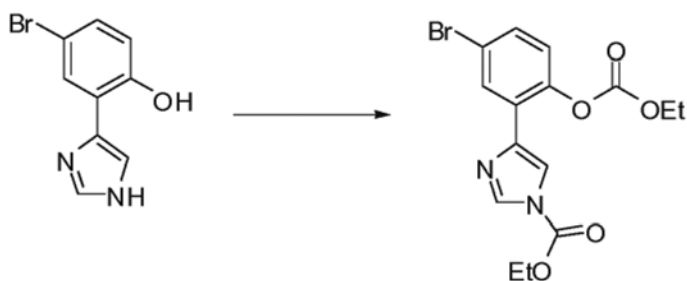
15

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 43, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

20

Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN $^1\text{H}$
	2-(4-amino-2-clorofenil)acetato de etilo	61	1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,64 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 6,54 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz)
	2-(4-amino-2-fluorofenil)acetato de metilo	54	3,55 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,71 (s ancho, 2H), 6,67-6,43 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,2 Hz)
	2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo	68	1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,67 (s, 2H), 3,83 (s ancho, 2H), 4,15 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

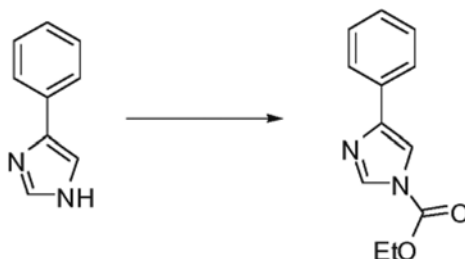
**Ejemplo 44.** 4-(5-Bromo-2-((etoxicarbonil)oxi)fenil)-1H-imidazol-1-carboxilato de etilo



5 A una solución agitada del imidazol adecuado (179,3 mg, 0,75 mmol), Et<sub>3</sub>N (235,3 mg, 2,3 mmol), y DMAP (9,2 mg, 75,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente cloroformiato de etilo (252,3 mg, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 30%) para dar el producto deseado en forma de un sólido (267 mg, 90% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,33 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,51 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 2,3 Hz)

10

**Ejemplo 45.** 4-Fenil-1H-imidazol-1-carboxilato de etilo



15 A una solución agitada de 4-fenil-imidazol (245,1 mg, 1,7 mmol.), Et<sub>3</sub>N (258,0 mg, 2,6 mmol), y DMAP (20,1 mg, 170,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente cloroformiato de etilo (276,7 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 30%) para dar un sólido incoloro (301,0 mg, 80% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 1,47 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 4,50 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 7,41 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,2 (s, 1H)

20

**Ejemplo 46.** 2-(2-Clorofenil)propan-1-ol



25

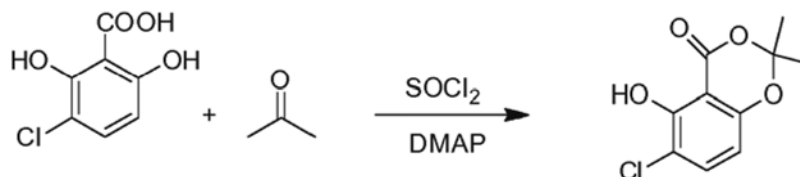
A una solución agitada del ácido carboxílico (1,0 g, 5,42 mmol) en THF a -20 °C se añadió lentamente gota a gota complejo de BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> al 95% (1,39 g, 1,73 ml, 17,3 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con barrido de nitrógeno gaseoso, donde se observó burbujeo. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió lentamente MeOH

30



(5 ml) mediante jeringa. Se observó burbujeo energético y cesó después de 15 min. La solución se concentró hasta aproximadamente 1/4 de su volumen original y se diluyó con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el alcohol en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H: 1,29 (d, 3H, J= 7,0 Hz), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,77-3,81 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

**Ejemplo 47.** 6-Cloro-5-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona

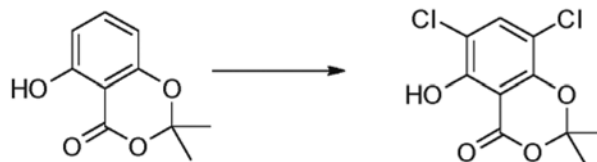


10

A una solución de ácido 5-cloro-2,6-dihidroxi-benzoico (Doile, F. P. *J. Chem. Soc.*, 1963, pág. 497 -506) (500 mg, 2,65 mmol) en DME (2 ml) se añadió DMAP (16,2 mg, 0,13 mmol) y acetona (200,2 mg, 3,45 mmol). La solución se enfrió a 10 °C y se añadió cloruro de tionilo (448 mg, 3,77 mmol) a lo largo de 10 min. La solución se dejó durante la noche. La solución se diluyó con agua y se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto en forma de sólido amarillo (162 mg, 27% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 1,74 (s, 6H), 6,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 10,83 (s, 1H).

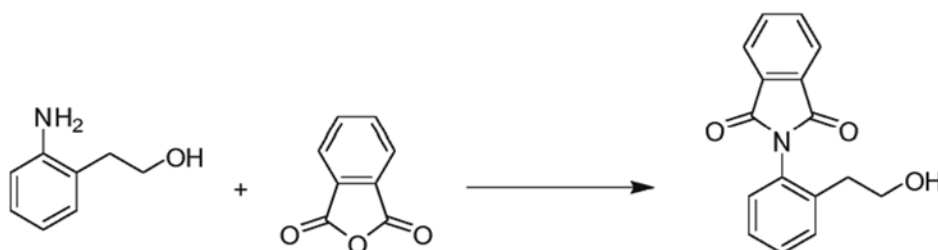
**Ejemplo 48.** 6,8-Dicloro-5-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona

20



A una solución del fenol (500 mg, 2,57 mmol), diisobutilamina (26,6 mg, 0,21 mmol) en tolueno (43 ml) a 70 °C se añadió cloruro de sulfurilo (695 mg, 5,14 mmol) durante una hora. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/Hexanos al 20%) para dar el producto (426 mg, 63% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: 1,81 (s, 6H), 7,60 (s, 1H), 10,83 (s, 1H)

**Ejemplo 49.** 2-(2-(2-Hidroxietil)fenil)isoindolina-1,3-diona



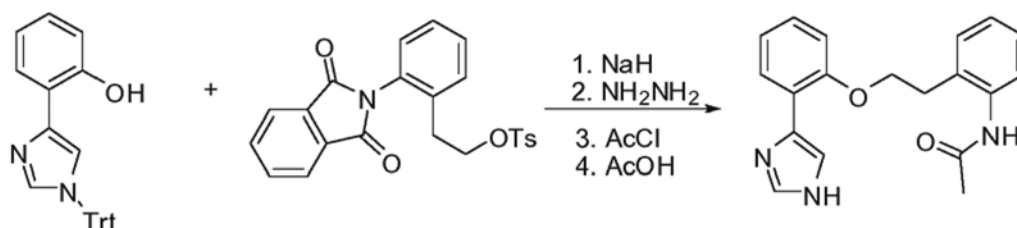
30

Un matraz que contenía alcohol 2-aminofenético (565 mg, 4,12 mmol), anhídrido ftálico (641 mg, 4,32 mmol) y ácido acético (4 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y el sólido se separó por filtración y los sólidos se lavaron con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (435 mg, 1,63 mmol, 40%). RMN <sup>1</sup>H: 1,79 (s

ancho, 1H), 2,78 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,81 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,46 (d, 2H, J = 4 Hz), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H).

**Ejemplo 50.** N-(2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)acetamida

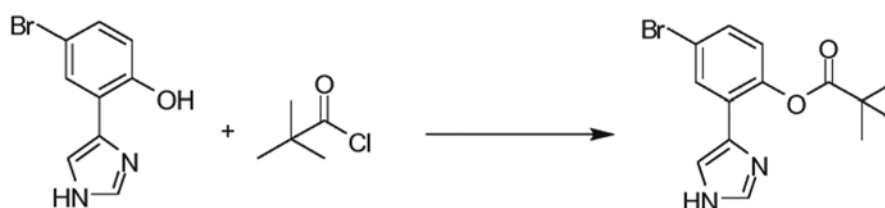
5



- A una solución agitada del 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenol (451 mg, 1,12 mmol) en DMF anhidra (6 ml) a 0 °C se añadió NaH (30,0 mg, 1,23 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 min.
- 10 A la solución resultante se añadió el 4-metilbencenosulfonato de 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)fenetilo (520 mg, 1,23 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. A la solución agitada del producto obtenido antes en EtOH (5 ml), se añadió NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (0,05 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se filtró sobre Celite y se concentró para dar el producto de anilina bruto. A una solución de la anilina bruta en diclorometano (3 ml) se añadió piridina (0,5 ml) seguido de anhídrido acético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se separó a presión reducida para dar el producto acilado que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 20 A una solución del producto bruto se añadió ácido acético (1,0 ml) y MeOH (4,0 ml). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (40 mg, 0,125 mmol, 11% en las 4 etapas). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,05 (s, 3H), 3,17 (t, 2H, 6,6 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,12-7,24 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 9,49 (s, 1H), 12,04 (s ancho, 1H).
- 25

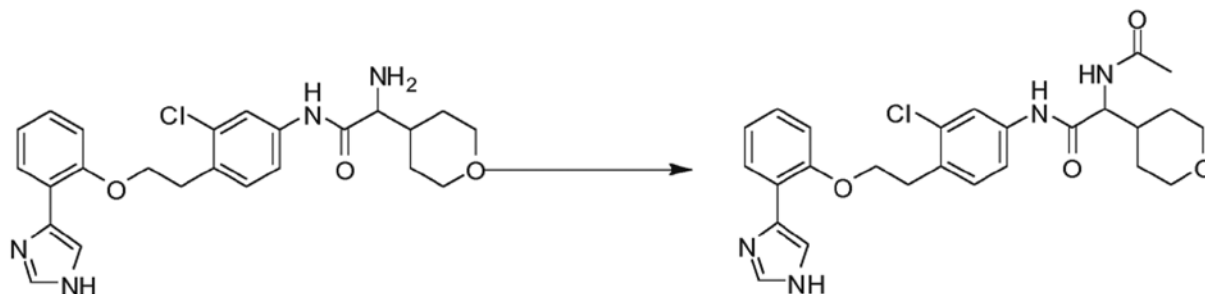
**Ejemplo 51.** Pivalato de 4-bromo-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo

30



- A una solución de 4-bromo-2-(1H-imidazol-4-il)fenol (2,9 g, 12,13 mmol) en diclorometano se añadió DMAP (296 mg, 2,43 mmol), trietilamina (5,1 ml, 36,4 mmol) y cloruro de pivaloilo (3,7 ml, 30,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto bruto se disolvió en metanol (70 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos al 20%-70% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de sólido amarillo (1,2 g, 3,72 mmol, 31%). RMN <sup>1</sup>H: 1,35 (s, 9H), 6,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz).
- 35
- 40

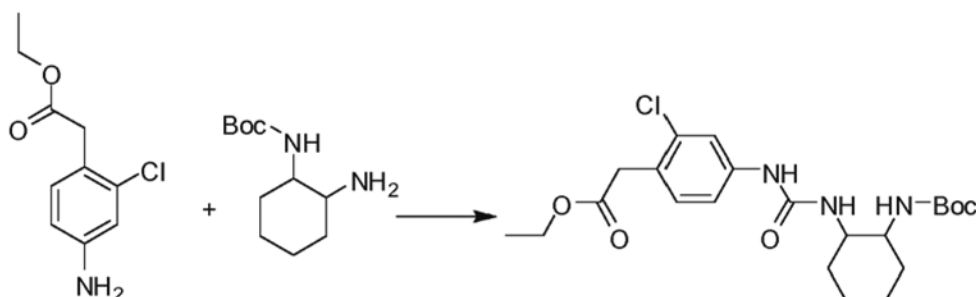
**Ejemplo 52.** N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-acetamido-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida\*



A una solución de N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (40 mg, 0,088 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió piridina (29 ml, 0,352 mmol) y cloruro de acetilo (29 ml, 0,264 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en metanol (4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 5%-10% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (27 mg, 0,054 mmol, 61%). RMN <sup>1</sup>H: 1,42-1,58 (m,3H), 1,68 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,94 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,61 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H, J = 8 Hz, 1,6 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,77 (s, 1H)

**Ejemplo 53.** 2-(4-(3-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)ciclohexil)ureido)-2-clorofenil)acetato de etilo

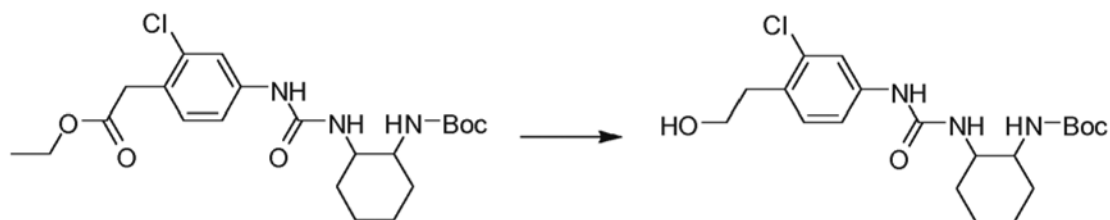
15



A una solución de 2-(4-amino-2-clorofenil)acetato de etilo (178 mg, 0,833 mmol) en diclorometano seco (5 ml), se añadió trietilamina (2,32 ml, 16,66 mmol) seguido de solución de trifosgeno (247 mg, 0,833 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió después 2-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (357 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (10 ml), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros cis y trans (220 mg, 0,485 mmol, 58%). RMN <sup>1</sup>H: 1,23-1,28 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,70-1,73 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,11-4,19 (m, 2H), 5,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,57 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

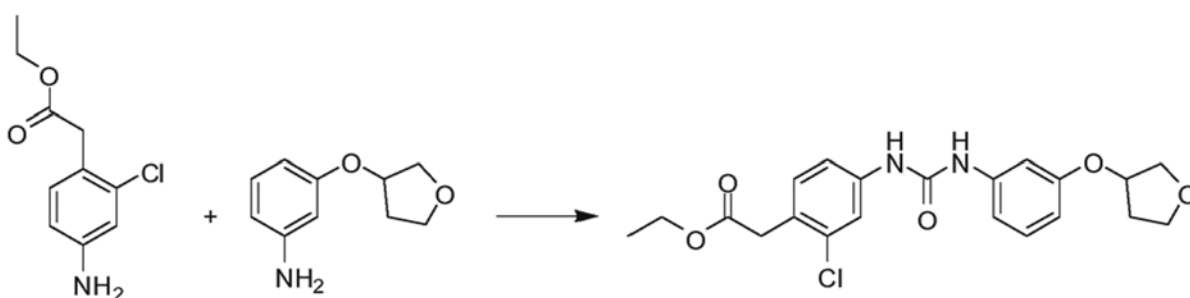
**Ejemplo 54.** 2-(3-(3-Cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)ureido)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

30



A una solución de 2-(4-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil)ureido)-2-clorofenil)acetato de etilo (452 mg, 0,996 mmol) en una mezcla de THF:EtOH (1:2, 12 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaBH<sub>4</sub> (124 mg, 3,29 mmol) y LiCl (139 mg, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los disolventes se separaron por destilación y el producto bruto se diluyó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para separar los diastereoisómeros cis (964 mg, 0,155 mmol) y trans (83 mg, 0,201 mmol). Estos alcoholes se convirtieron en los tosilatos usando el procedimiento general para la preparación de tosilatos. RMN <sup>1</sup>H (cis): 1,23-1,26 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,41-2,43 (m, 1H), 2,92 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 2H), 5,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,32 (s, 2H). RMN <sup>1</sup>H (trans): 1,26-1,29 (m, 1H), 1,37-1,42 (m, 12H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 2,53-2,55 (m, 1H), 2,85 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,75-3,77 (m, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 5,15 (s ancho, 1H), 5,86 (s ancho, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,41 (s, 2H).

**Ejemplo 55.** 2-(2-Cloro-4-(3-(3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)ureido)fenil)acetato de etilo



A una solución de 2-(4-amino-2-clorofenil)acetato de etilo (240 mg, 1,12 mmol) en diclorometano seco (4 ml), se añadió trietilamina (3,13 ml, 22,47 mmol) seguido de solución de trifosgeno (333 mg, 1,12 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla después se añadió 3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)anilina (403 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (10 ml), se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un aceite transparente (221 mg, 0,528 mmol, 47%). RMN <sup>1</sup>H: 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,81-3,97 (m, 4H), 4,21 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8Hz, 1,6 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,02-7,11 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

**Ejemplo 56.** Ácido 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)benzoico



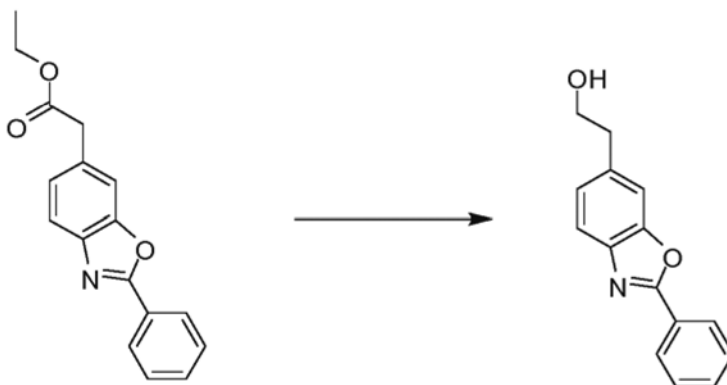
Se disolvió 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo (30 mg, 0,093 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió solución acuosa de NaOH (2M, 0,47 ml, 0,931 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h y el metanol se evaporó a presión reducida. La solución acuosa se neutralizó a pH 7 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el ácido deseado en forma de un sólido blanco (23 mg, 0,075 mmol, 79%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 3,52 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

**Ejemplo 57.** 2-(2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N-metilbenzamida



Una mezcla de 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo (30 mg, 0,093 mmol) y metilamina (2 M, 3,3 ml, 6,51 mmol) en metanol se calentó a 70 °C durante 7 días. El metanol se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (11 mg, 0,034 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 2,69 (s, 3H), 3,29 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,96 (dt, 1H, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,17-7,41 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

**Ejemplo 58.** 2-(2-Fenilbenzo[d]oxazol-6-il)etanol

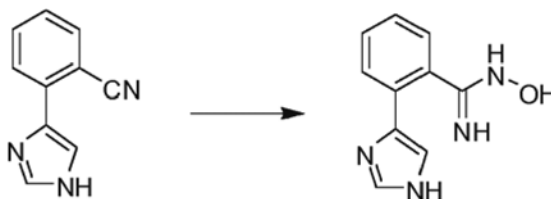


A la solución agitada de 2-(2-fenilbenzo[d]oxazol-6-il)acetato de etilo (Daiichi Pharmaceuticals complay, Ltd, véase el documento EP1346982 A1, 2003) (407 mg, 1,37 mmol) en THF (12 ml) se añadió LAH a 10 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a la misma temperatura durante 2 h, se añadieron con cuidado a la mezcla cada uno de agua (0,07 ml), solución acuosa de NaOH al 15% (0,07 ml), y agua (0,21 ml). La suspensión resultante se filtró a través de

una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de un gel transparente (218 mg, 0,858 mmol, 63%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,75 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,59 (q, 2H, J = 7 Hz), 4,62 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,71 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 10,51 (s, 1H).

5

**Ejemplo 59.** N-hidroxi-2-(1H-imidazol-4-il)bencimidamida



- 10 Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (56 mg, 0,804 mmol) a una solución de NaHCO<sub>3</sub> (68 mg, 0,804 mmol) en agua (0,5 ml). Se añadió etanol (1,5 ml) seguido de 2-(1H-imidazol-4-il)benzonitrilo en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Los disolventes se separaron a presión reducida y la solución resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 5%-30%) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (20 mg, 0,099 mmol, 25%).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,13 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,16-7,38 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 9,27 (s, 1H)

**Ejemplo 60.** N-(2-(1H-Imidazol-4-il)bencil)acetamida

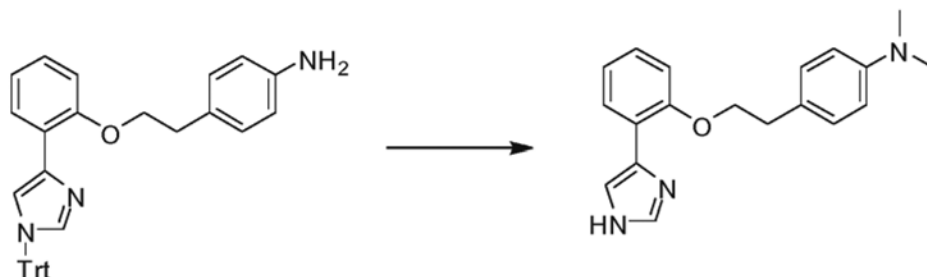
20



- A una solución de (2-(1H-imidazol-5-il)fenil)metanamina (77 mg, 0,445 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió piridina (0,11 ml, 1,33 mmol) y cloruro de acetilo (76 ml, 1,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en metanol (4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 5%-20% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (12 mg, 0,056 mmol, 13%).
- 25 RMN <sup>1</sup>H: 2,01 (s, 3H), 4,44 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,96 (s, 1H).

30

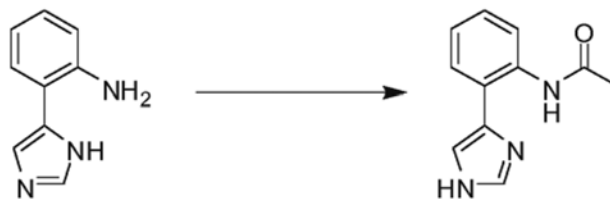
**Ejemplo 61.** 4-(2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N,N-dimetilanilina



A una solución de 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (100 mg, 0,192 mmol) en DMF (4 ml) se añadió NaH (15 mg, 0,575 mmol) seguido de yoduro de metilo (24 ml, 0,383 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con agua. Se añadieron metanol (3 ml) y ácido acético (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 3%-7% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un gel (32 mg, 0,104 mmol, 54%).

10 RMN <sup>1</sup>H: 3,02 (s, 6H), 3,16 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,99 (t, 4H, J = 7,8 Hz), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,35 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 62.** N-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenil)acetamida



15

A una solución de 2-(1H-imidazol-5-il)anilina (18 mg, 0,113 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió piridina (47 ml, 0,339 mmol) y cloruro de acetilo (19 ml, 0,271 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en metanol (4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 5%-30% como eluyente) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (10 mg, 0,050 mmol, 44%).

20 RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 2,17 (s, 3H), 7,05-7,26 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

25 **Ejemplo 63.** 2-(1H-Imidazol-4-il)benzamida



A una solución de 2-(1H-imidazol-5-il)benzonitrilo (85 mg, 0,502 mmol) en DMSO (3 ml) a temperatura ambiente se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 mg, 0,502 mmol) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1,1 ml, 10,04 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 10% seguido de MeOH/EtOAc al 10%) para dar la amida deseada en forma de un sólido blanco (70

30

mg, 0,374 mmol, 75%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,20-7,35 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,01 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 64.** 4-(2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)etiliden)ciclohexanocarboxamida

5

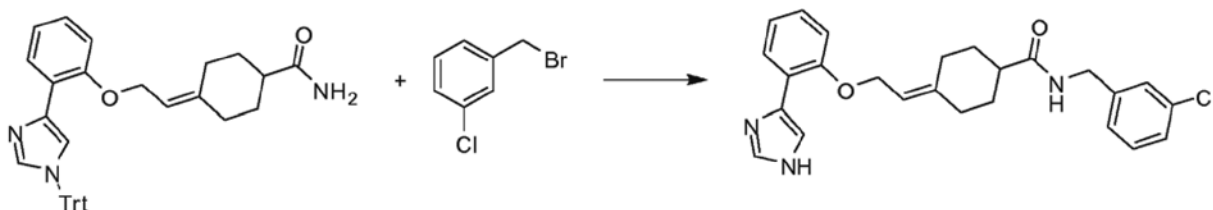


A una solución de 4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etiliden)ciclohexanocarbonitrilo (90 mg, 0,307 mmol) en DMSO (3 ml) a temperatura ambiente se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg, 0,307 mmol) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 0,7 ml, 6,14 mmol).

10 Después de agitar durante 16 h, la reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 10%) para dar la amida deseada en forma de un sólido blanco (40 mg, 0,129 mmol, 42%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,41-1,51 (m, 4H), 1,71-1,82 (m, 4H), 2,17-2,20 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,15 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 12,05 (s ancho, 1H).

15

**Ejemplo 65.** 4-(2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)etiliden)-N-(3-clorobencil)ciclohexanocarboxamida



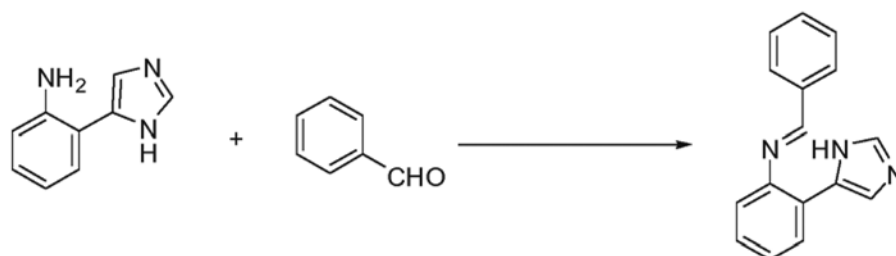
20 A una solución agitada de 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etiliden)ciclohexanocarboxamida (177 mg, 0,320 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (9,0 mg, 0,384 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 min. A la solución resultante se añadió bromuro de 3-clorobencilo (79 mg, 0,384 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron

25 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. A una solución del éter bruto se añadió ácido acético (1,0 ml) y MeOH (4,0 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~10 con NaOH (ac) al 10%.

30 La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron. El disolvente se separó a vacío para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado (47 mg, 0,108 mmol, 34%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,44-1,52 (m, 4H), 1,69-1,79 (m, 4H), 2,19-2,23 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 6,63 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

35 **Ejemplo 66.** (E)-N-benciliden-2-(1H-imidazol-5-il)anilina

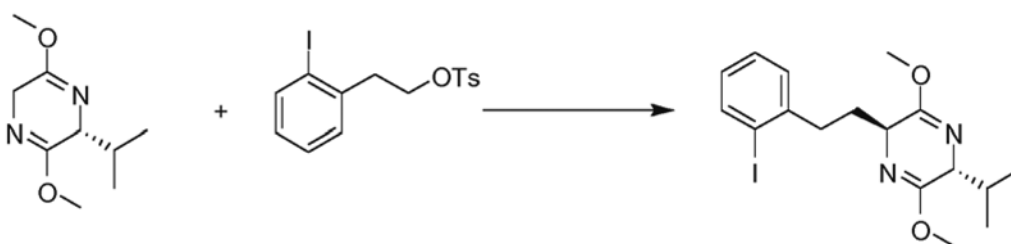




Se disolvió 2-(1H-imidazol-5-il)anilina 965 mg, 0,410 mmol) en ácido acético (2 ml) y se añadió benzaldehído (43 mg, 0,410 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml acetato de etilo, y se extrajo con HCl al 5% (56 ml a partir de 50 ml agua + 6 ml de HCl 12 N). La capa acuosa se hizo básica con  $K_2CO_3$  (se añade sólido en porciones hasta pH=7), después se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se separó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (9 mg, 0,036 mmol, 9%). RMN  $^1H$  (MeOH- $d_4$ ): 7,11-7,25 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

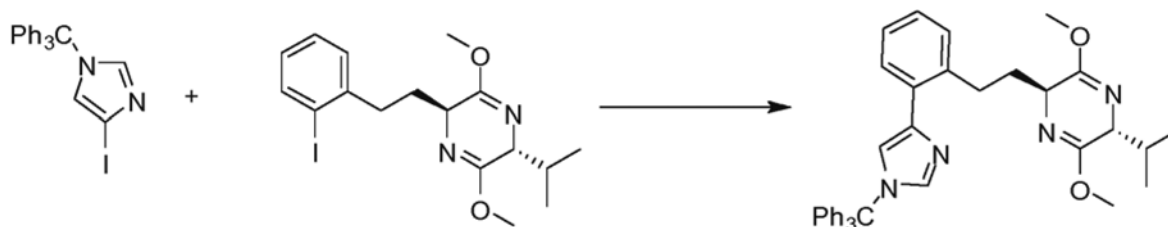
10

**Ejemplo 67.** (2S,SR)-2-(2-yodofenetil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina



15 Se añadió n-BuLi (2,5 M, 0,72 ml, 1,79 mmol) en hexano a una solución del auxiliar quiral Schollkopf (300 mg, 1,63 mmol) en THF anhidro (8 ml) a  $-78$  °C. La solución se agitó a  $-78$  °C durante 45 min y se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-yodofenético (721 mg, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h antes de dejar que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por adición de solución saturada de cloruro amónico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las  
20 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en el acoplamiento de Negishi.

**Ejemplo 68.** (2R,SS)-2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenetil)-2,5-dihidropirazina

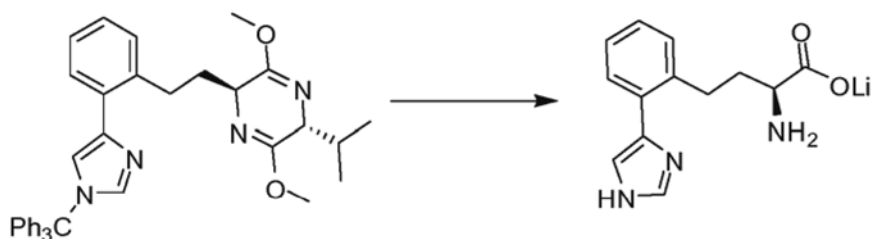


25

A una solución agitada de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (300 mg, 0,688 mmol) en THF anhidro (4 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota EtMgBr (1,0 M en THF, 0,802 mmol, 0,8 ml), en atmósfera de  $N_2$ . La solución resultante se dejó agitar durante 90 min y se añadió  $ZnCl_2$  anhidro (109 mg, 0,802 mmol). La suspensión blanca resultante se dejó agitar durante 90 min y se añadió una solución de la (2S,5R)-2-(2-yodofenetil)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (237 mg, 0,573 mmol) en THF (1 ml) seguido de la adición inmediata de  $Pd(PPh_3)_4$  (33 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a  $70$  °C durante 12 h en atmósfera de  $N_2$ . Después de enfriar  
30

a temperatura ambiente, la solución se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la capa orgánica se lavó con un tampón de EDTA (ac) (pH = 9) (2 x 5 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado en forma de aceite amarillo (87 mg, 0,146 mmol, 29%). RMN  $^1\text{H}$ : 0,70 (d, 3H, J = 6 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,80-3,09 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,86-3,91 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,15-7,22 (m, 9H), 7,27 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,32-7,36 (m, 8H), 7,48 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,58-7,61 (m, 1H).

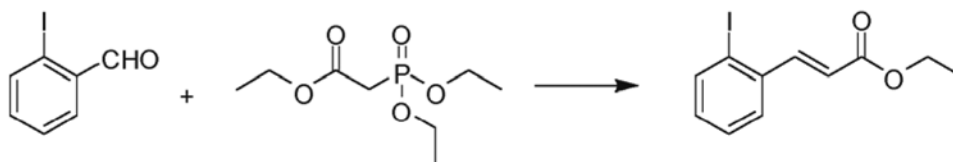
**Ejemplo 69.** (S)-4-(2-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-aminobutanoato de litio



10

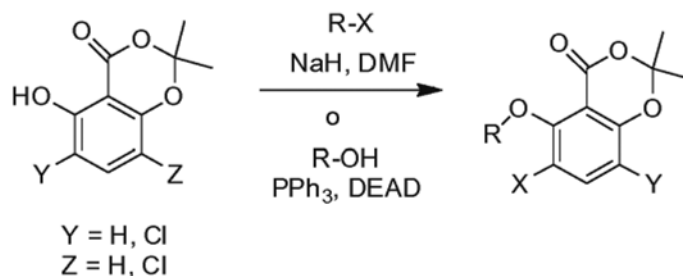
Se disolvió (2R,5S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenetil)-2,5-dihidropirazina (87 mg, 0,146 mmol) en etanol (3 ml) y se añadió HCl concentrado (unas gotas). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se recogió en MeOH/agua (3:1,4 ml) y se añadió  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (6 mg, 0,146 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. El producto bruto se lavó con diclorometano, hexanos, se suspendió en metanol y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (30 mg, 0,120 mmol, 83%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ ): 0,84-1,00 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 4,26-4,28 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,64 (s, 1H).

20 **Ejemplo 70.** (E)-3-(2-Yodofenil)acrilato de etilo



A una dispersión de hidruro sódico (42 mg, 1,66 mmol) en THF (8 ml), se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0,33 ml, 1,66 mmol). La mezcla se agitó hasta ser incolora antes de añadir 2-yodobenzaldehído (350 mg, 1,51 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (TLC). La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto deseado (421 mg, 1,39 mmol, 92%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$ : 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,04 (dr, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,87-7,92 (m, 2H)

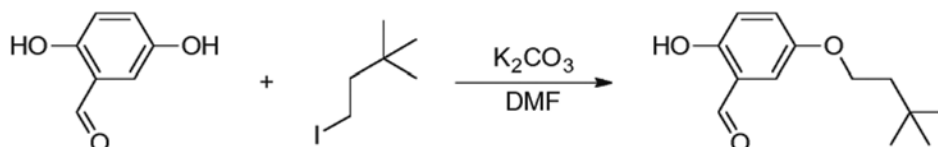
**Ejemplo 71.** Procedimiento general para la síntesis de éteres por alquilación  $\text{S}_{\text{N}}2$  o reacción de Mitsunobu



A una solución agitada del fenol (3,89 mmol), el alcohol primario, (3,89 mmol), y trifetilfosfina (4,28 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DEAD (40% en tolueno, 4,28 mmol, 1,95 ml). La solución amarilla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Después de evaporar el disolvente a presión reducida el residuo bruto se disolvió en DCM (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH al 10% (2 x 10 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como eluyente.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 71, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
	5-(4-clorofenetoxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	59	1,68 (s, 6H), 3,14 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,50-6,54 (m, 2H), 7,24-7,26 (doblete fusionado con CHCl <sub>3</sub> , 2H), 7,34 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz)
	5-(2-(ciclohex-1-en-1-ilo)etoxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	65	1,56-1,62 (m, 4H), 1,75 (s, 6H), 2,00-2,05 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 5,55 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,62 ((d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz)
	6,8-dicloro-5-(2-ciclohexiletoxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	52	0,92-1,00 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 4H), 1,76 (s, 6H), 1,76-1,81 (m, 4H), 4,11 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 7,64 (s, 1H)
	6-cloro-5-(2-ciclohexiletoxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	68	0,94-1,01 (m, 2H), 1,14-1,28 (m, 3H), 1,45-1,63 (m, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,75-1,82 (m, 4H), 4,12 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz)
	5-(2-ciclohexiletoxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	69	1,10-2,20 (m, 13H) 1,70 (s, 6H), 4,06 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 8,4, 0,8 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 7,6 Hz),
	2,2-dimetil-5-(2-(piridin-4-ilo)etoxi)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona	96	1,68 (s, 6H), 3,17 (t, 2H, J = 6,36 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 6,36 Hz), 6,53 (d, 2H, J = 8,40 Hz), 7,33-7,67 (m, 3H), 8,51 (d, 2H, J = 5,68)

**Ejemplo 75.** 5-(3,3-Dimetilbutoxi)-2-hidroxibenzaldehído

5

A una solución del 2,5-dihidroxibenzaldehído en DMF se añadió  $K_2CO_3$  a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. A esta solución se añadió 1-yodo-3,3-dimetilbutano. Después de agitar a 70 °C durante 4 h, el disolvente se separó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con agua, la capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por

10 cromatografía en columna para dar el producto deseado con 65% de rendimiento. RMN  $^1H$ : 0,97 (s, 9H), 1,73 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 10,39 (s, 1H)

**Ejemplo 73.** Procedimiento general para la síntesis de 2-(1H-imidazol-5-il)fenoles 3-sustituidos

15



A una solución del acetónido adecuado (0,627 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (6 ml) a -78 °C se añadió DIBAL-H (1,88 mmol, 1 M en  $CH_2Cl_2$ ). Después de agitar durante 2 h a -78 °C la reacción se inactivó por adición de HCl 1 M (2 ml) y MeOH (2

20 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió  $H_2O$  (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos/EtOAc como eluyente. A una solución agitada del aldehído adecuado (0,38 mmol) en THF (2 ml) a

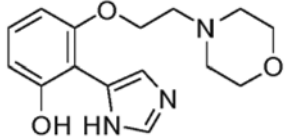
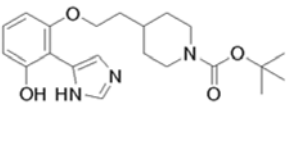
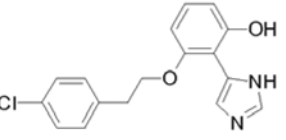
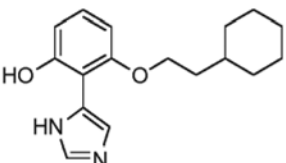
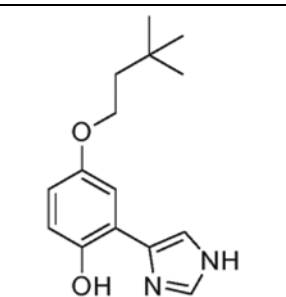
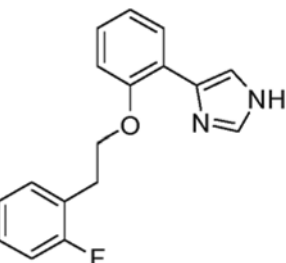
25 temperatura ambiente se añadió  $NH_3$  (2,0 ml, 2,0 M en EtOH). La solución se dejó agitar durante la noche y se añadieron 1-(isocianometilsulfonyl)-4-metilbenceno (0,38 mmol) y piperazina (0,57 mmol). Se continuó agitando durante 48 h adicionales. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 73, sustituyendo los

30 materiales de partida adecuados:

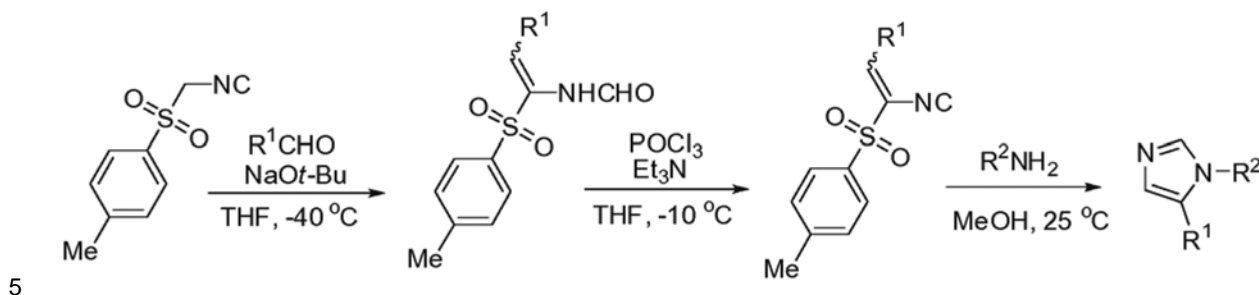
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN $^1H$
1111		4,6-dicloro-3-(2-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	59	3,29 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 9,54 (s ancho, 1 H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1086		4,6-dicloro-3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	49	0,95 (q, 2H, J = 11,1 Hz), 1,13-1,28 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 8H), 3,93 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,79 (s, 2H)
1182		hidrocloruro de 3-(2-(ciclohex-3-en-1-il)etoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	35	(dmsó-d <sub>6</sub> ) 1,16-1,26 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 5H), 1,98-2,09 (m, 3H), 4,11 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 5,59-5,66 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,59 (s ancho, 1H)
1170		2-cloro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol	41	6,79 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (doblete fusionado con CHCl <sub>3</sub> , 1H), 7,40 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 9,36 (s ancho, 1H), 12,96 (s ancho, 1H)
1160		3-(3-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	42	3,20 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,70 (1H), 9,02 (s ancho, 1H)
1172		4-cloro-3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	38	0,92-1,00 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,65-1,81 (m, 7H), 3,94 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,46 (s ancho, 1H), 13,22 (s ancho, 1H)
1235		(1H-imidazol-5-il)-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)fenol	32	1,52-1,63 (m, 2H), 1,90-2,21 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,18 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,03 (s ancho, 1H)
1232		N-(4-(2-(3-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)fenoxi)etil)fenil)-acetamida	39	2,21 (s, 3H), 3,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,77 (s ancho, 1H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1231		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(2-morfolinoetoxi)fenol	24	2,57 (s, 4H), 2,87 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,73 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,03 (s, 1H)
1240		4-(2-(3-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	41	1,47 (s, 9H), 1,70-1,87 (m, 7H), 2,62 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,10-3,13 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)
1148		3-(4-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	25	3,18 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,34 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,21-7,29 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 9,48 (s ancho, 1H)
1039		3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	46	0,90-1,05 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 3H), 1,42-1,58 (m, 1H), 1,66-1,82 (m, 7H), 4,09 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 9,69 (s ancho, 1 H)
1107		3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	26	0,93 (s, 9H), 1,72 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,97 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,66-6,79 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (s, 2H)
1106		4-(2-(2-fluorofenetoxi)fenil)-1H-imidazol	37	3,22 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,36 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 6,91-7,34 (m, 7H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 6,4 Hz)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1238		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenol	11	3,23 (t, 2H, J = 4,80 Hz), 4,45 (t, 2H, J = 6,03 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 6,30 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 3,60 Hz), 9,86 (s, 1H)

**Ejemplo 74.** Procedimiento general para la síntesis de 5-fenil-1H-imidazoles 3-sustituídos por la reacción de Van Leusen



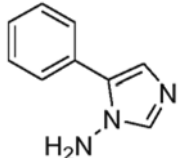
A una solución agitada de NaOt-Bu (124,0 mg, 1,3 mmol) en THF (12 ml) a -40 °C, se añadió una solución de isocianuro de tosilmetil (390,0 mg, 2,0 mmol) en THF (6,0 ml). La solución se dejó agitar a -40 °C durante 20 min y se añadió la solución del aldehído (1,1 mmol) en THF (6,0 ml) mientras se mantenía la temperatura a -40 °C. La mezcla resultante se dejó agitar durante 30 min adicionales y se vertió en agua helada (20 ml). La solución se neutralizó con ácido acético (pH = 7) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice y se usó en la siguiente etapa.

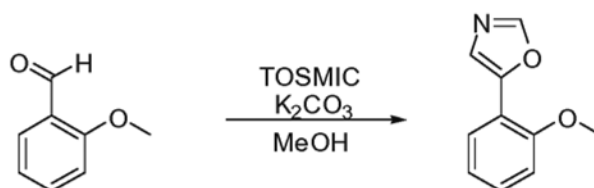
A una solución agitada de la formamida bruta resultante en THF (10 ml) a -5 °C se añadió Et<sub>3</sub>N (1,39 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió POCl<sub>3</sub> (0,27 ml, 3,0 mmol) después de 15 min. La solución se dejó agitar a -10 °C durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en MeOH (5 ml). Se añadió la amina adecuada (2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 °C. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 74, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

25

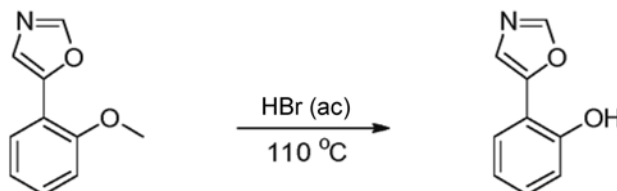
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1060		5-(2-(benziloxi)-5-clorofenil)-1-ciclohexil-1H-imidazol	95	1,13-1,19 (m, 3H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 5H), 3,64-3,70 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,21 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,29-7,33 (m, 4H), 7,61 (s, 1H)

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
115		5-fenil-1H-imidazol-1-amina	22	CD <sub>3</sub> OD: 6,99 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,25-7,45(m, 5H)

**Ejemplo 75.** 5-(2-Metoxifenil)oxazol

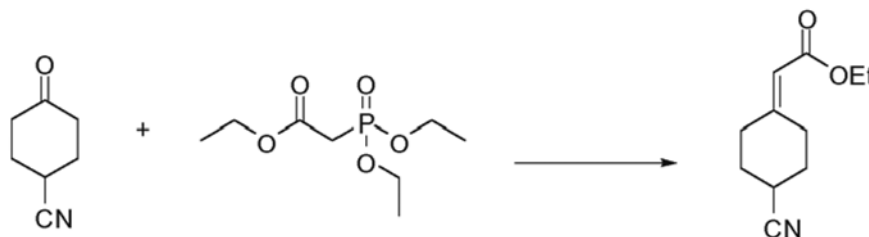
5

A una solución de anisaldehído (2,0 mmol) en MeOH (5,0 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 mmol) y TOSMIC (1,10 mmol) y la reacción se dejó agitar a 80 °C en un vial herméticamente cerrado. Después de terminar la reacción, se separó el metanol y el producto bruto se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna. El producto se aisló con 83% de rendimiento en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H: 3,91 (s, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (t, 10 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,53 (s, 1H).

**Ejemplo 76.** 2-(Oxazol-5-il)fenol

15

Una solución del derivado de anisol adecuado (2,52 mmol) en HBr al 48% (5 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado con 24% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H: 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,53 (s, 1H).

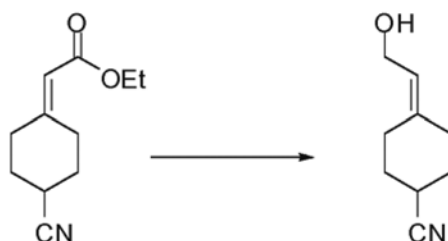
**Ejemplo 77.** 2-(4-Cianociclohexiliden)acetato de etilo

25



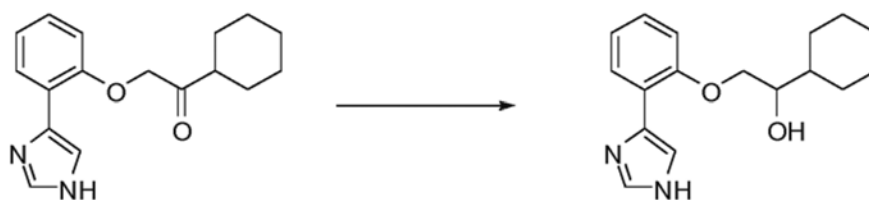
A una dispersión de hidruro sódico (132 mg, 5,51 mmol) en THF (15 ml), se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (1,10 ml, 5,51 mmol). La mezcla se agitó hasta ser incolora, antes de añadir 4-oxociclohexanocarbonitrilo (Astrazeneca AB, véase el documento WO2007/13848 A1, 2007) (617 mg, 5,01 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se había completado (TLC). La reacción se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

10 **Ejemplo 78.** 4-(2-Hidroxietiliden)ciclohexanocarbonitrilo



A la solución agitada del 2-(4-cianociclohexiliden)acetato de etilo bruto en THF (12 ml) se añadió LAH (187 mg, 4,91 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a la misma temperatura durante 2 h, se añadieron con cuidado a la mezcla cada uno de agua (1,2 ml), solución acuosa de NaOH al 15% (1,2 ml), y agua (4,0 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros. (216 mg, 1,43 mmol, 32%). RMN  $^1\text{H}$ : 0,94-1,02 (m, 1H), 1,31-1,41 (m, 5H), 1,46-1,61 (m, 9H), 1,73-2,00 (m, 11H), 2,09-2,23 (m, 3H), 2,34-2,48 (m, 3H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,92-2,94 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 3H), 4,15 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 5,45 (t, 1H, J = 6,8 Hz).

**Ejemplo 79.** 2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)-1-ciclohexiletanol

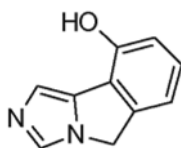


25

A una mezcla de 2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-ciclohexiletanona (130 mg, 0,457 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C, se añadió  $\text{NaBH}_4$  (52 mg, 1,37 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó por destilación y el producto bruto se acidificó con HCl diluido (2 N) y se hizo básico de nuevo con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , el producto se extrajo con EtOAc (3x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto final (118 mg, 0,413 mmol, 90%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,21 (m, 5H), 1,49-1,50 (m, 1H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,85 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,96 (d, 1H, J = 9,6 Hz, 6,4 Hz), 4,07 (dd, 1H, J = 10 Hz, 3,2 Hz), 4,97 (s ancho, 1H), 6,93 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 12,01 (s ancho, 1H).

35

**Ejemplo 80.** Procedimiento general para la desmetilación con ácido bromhídrico



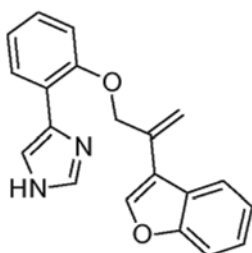
Una solución de éter (0,198 mmol) en ácido bromhídrico (ac. al 48%, 2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche (14 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de ácido bromhídrico se separó por destilación y el producto 5 bruto se diluyó con solución acuosa de NaOH al 10% y se lavó con tolueno para separar el éter metílico sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó con HCl y después se hizo básica con solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el producto final.

10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 80, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

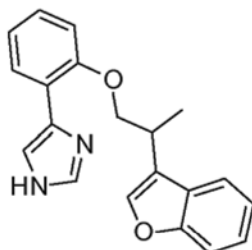
Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1017		5H-imidazo[5,1-a]isoindol-9-ol	68	CD <sub>3</sub> OD: 5,07 (s, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 8,07 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 6,84 Hz, 0,72 Hz), 7,0 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 7,80 Hz), 7,80 (s, 1H)
1038		4-cloro-2-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenol	11	7,07 (d, 1H, J = 6,57 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 4,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,77 Hz), 7,98 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 3,36 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 3,30 Hz), 9,11 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)

**Ejemplo 81.** 1-(Benzofuran-3-il)-2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etanona

15



A una solución agitada de 2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenol (0,5 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a 0 °C se añadió NaH (36,0 mg, 0,75 mmol). La suspensión resultante se dejó agitar durante 10 min. A la solución resultante se añadió 1-(benzofuran-3-il)-2-bromoetanona (0,50 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cuidado con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento 60%. RMN <sup>1</sup>H: 5,16 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 7,06-7,47 (m, 20H), 7,54 (d, 2H, J = 7,92 Hz), 8,22 (dd, 2H, J = 7,60 Hz, 1,35 Hz), 8,33 (s, 1H).

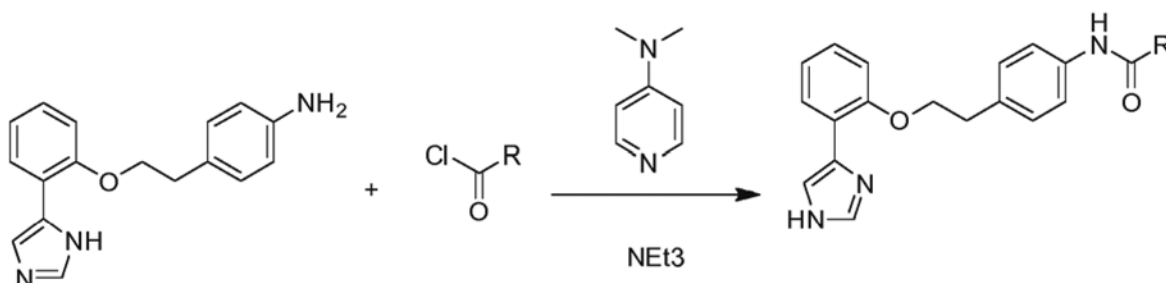
**Ejemplo 82.** 4-(2-((2-(Benzofuran-3-il)alil)oxi)fenil)-1H-imidazol

5

A una solución de trifetilfosfina-bromuro de metilo (0,486 mmol) en éter dietílico (15 ml) a temperatura ambiente se añadió nBuLi (0,486 mmol, 2,5 M) y la suspensión se agitó durante 2,5 h. Se añadió 1-(benzofuran-3-il)-2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etanol (0,442 mmol) en forma de una solución en éter dietílico (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se agitó en una mezcla de ácido acético (1,5 ml) y MeOH a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron los disolventes de la mezcla y el producto bruto se diluyó con solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación cromatográfica dio el producto final. Rendimiento 44%. RMN  $^1\text{H}$ : 5,01 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,69 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 5,10 Hz), 7,23-7,44 (m, 5H), 7,54 (d, 1H, J = 7,59 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H)

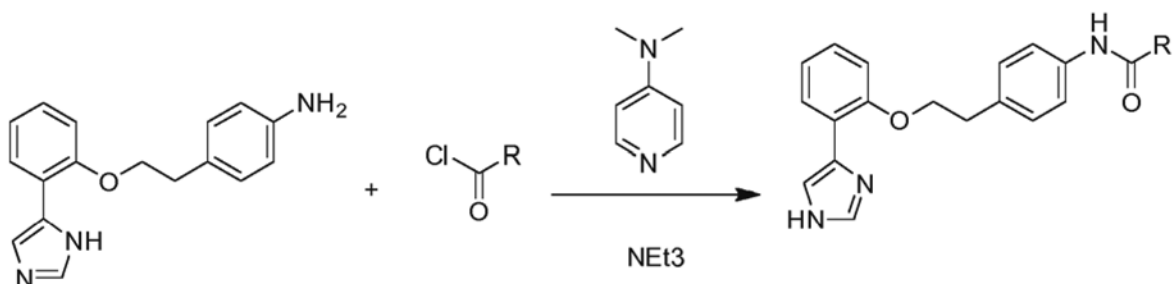
**Ejemplo 83.** 4-(2-(2-(Benzofuran-3-il)propoxi)fenil)-1H-imidazol

20



A una solución de 4-(2-((2-(benzofuran-3-il)alil)oxi)fenil)-1H-imidazol (0,126 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd/C al 10% (0,019 mmol) y se hizo un barrido de la mezcla con hidrógeno gaseoso después de extraer el aire con vacío. Después de agitar durante la noche la solución se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación cromatográfica dio el producto final. Rendimiento 75%. RMN  $^1\text{H}$ : 1,55 (d, 3H, J = 5,22 Hz), 3,60 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 7,01 (t, 2H J = 5,97 Hz), 7,19-7,36 (m, 5H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 6,09 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 5,76 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 5,01 Hz)

30 **Ejemplo 84.** Alquilación de 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina

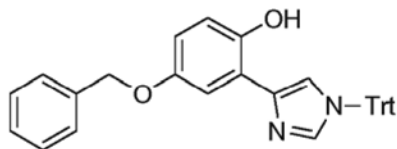


A una solución de 4-(2-(2-(1H-imidazol-5-il)fenoxi)etil)anilina (0,429 mmol) en diclorometano a 0 °C se añadió 4-*N,N*-dimetilamino-piridina (0,085 mmol), trietilamina (1,07 mmol) y el cloruro de ácido adecuado (0,945 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se agitó en MeOH a 80 °C durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 84, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN <sup>1</sup> H
1101		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)pivalamida	18	1,33 (s, 9H), 3,16 (t, 3H, J = 4,59 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 4,53 Hz), 7,00 (t, 2H, J = 5,91 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 5,67 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,84 (s ancho, 1 H)
1102*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-fenilacetamida	27	3,14 (t, 2H, J= 4,47 Hz), 3,69 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 4,53 Hz), 6,87 (s, 1H), 7,00 (t, 2H, J = 5,91 Hz), 7,18 (m, 1H, J = 5,79 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 8H), 7,59 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 5,49 Hz)
1103		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	15	1,10 (s, 9H), 2,24 (s, 2H), 3,16 (t, 2H, J = 6,09 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,21 Hz), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,16-7,30 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 3 H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H)

**Ejemplo 85.** 4-(Benciloxi)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenol



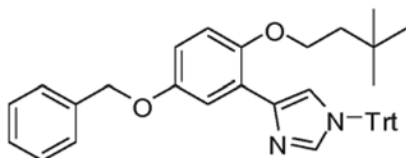
15

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol (0,488 mmol) en DMF (5 ml) se añadió trietilamina (0,585 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió clorotrifetilmetano (0,512 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y el producto precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 10 ml). La torta de filtración sólida se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna

20

para dar el producto final (0,230 g, 47%).

**Ejemplo 86.** 4-(5-(Benciloxi)-2-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-1-tritil-1H-imidazol



5

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol (0,452 mmol) en DMF (3 ml) se añadió NaH (0,497 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 minutos seguido de la adición de 1-yodo-3,3-dimetil-butano (0,542 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (35 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 45 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto reside que se pasó por una almohadilla corta de sílice para dar un sólido blanquecino. Rendimiento 60%. RMN  $^1\text{H}$ : 0,85 (s, 9H), 1,40 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 5,11 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,17-7,21 (m, 7H), 7,29-7,39 (m, 11 H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,58 (d, 1H, J = 1,35 Hz), 7,94 (s, 1H).

15 **Ejemplo 87.** Procedimiento general para la desbencilación usando Pd/C

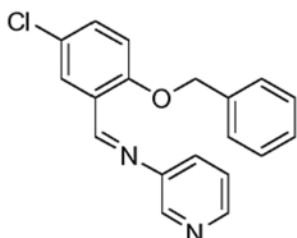
A una solución de sustrato (0,256 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl metanólico (0,256 mmol, 1,25 M en MeOH) seguido de Pd/C al 10% (0,025 mmol) y se extrajo el aire de la solución y se purgó con  $\text{H}_2$  (balón). La solución se agitó con una presión positiva de balón de  $\text{H}_2$  durante la noche. Después de purgar la reacción con nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto, el producto bruto se hizo básico con solución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación cromatográfica dio el producto deseado.

25 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 88, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

Nº	Compuesto	Nombre	Rendimiento (%)	RMN $^1\text{H}$
1110		4-(3,3-dimetilbutoxi)-3-(1H-imidazol-4-il)fenol	53	1,0 (s, 9H), 1,81 (t, 2H, J = 7,56 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 7,44 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, 6,21 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,91 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,34 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)
1122		4-cloro-2-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenol	71	6,76 (d, 1H, J = 9,30 Hz), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 3,3 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 2,4 Hz)

**Ejemplo 88.** N-(2-(benciloxi)-5-clorobenciliden)piridin-3-amina

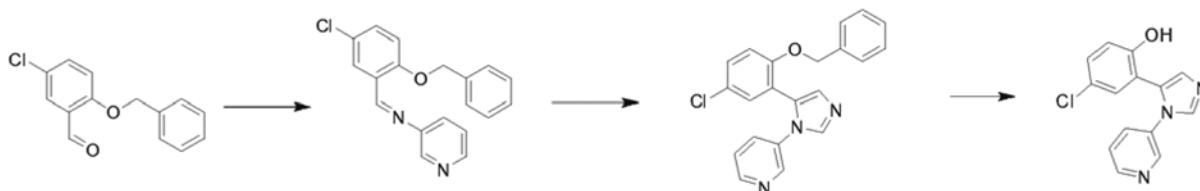
30



Una mezcla de piridin-3-amina (2,13 mmol), 2-(benziloxi)-5-clorobenzaldehído (1,93 mmol) y  $Mg(ClO_4)_2$  (0,579 mmol) se agitó a 50 °C en diclorometano (10 ml) durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un filtro de 0,45 micrómetros, y el disolvente se evaporó para dar un sólido. Rendimiento 96%. RMN  $^1H$ : 5,16 (s, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,96 Hz), 7,28-7,40 (m, 8 H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,70 Hz), 8,45-8,48 (m, 2H).

**Ejemplo 89.** 3-(5-(2-(Benziloxi)-5-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)piridina

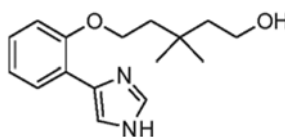
10



A una solución de N-(2-(benziloxi)-5-clorobencilidene)piridin-3-amina (0,929 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaH (1,12 mmol) y la solución se agitó durante 1 h, seguido de la adición de imina (0,929 mmol). Después de agitar durante 4 d, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de  $NH_4Cl$  y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar el producto bruto. La purificación cromatográfica dio el producto final. Rendimiento 21%. RMN  $^1H$ : 4,64 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,16-7,30 (m, 8 H), 7,71 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 3,0 Hz)

**Ejemplo 90.** 5-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)-3,3-dimetilpentan-1-ol

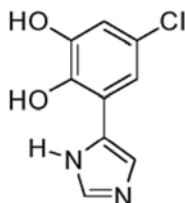
20



El producto anterior se aisló como producto secundario en la siguiente reacción: A una solución de benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (0,447 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió NaH (0,447 mmol) a temperatura ambiente y después de agitar durante 15 min se añadió 4-metilbencenosulfonato de 3,3-dimetil-5-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)pentilo (0,223 mmol) como una solución en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (2 ml) y ácido acético (2 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (30 ml) y solución de bicarbonato sódico al 20% (10 ml), se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar el producto bruto. Rendimiento 7%. RMN  $^1H$ : 1,10 (s, 6H), 1,24 (s, 1H), 1,62 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 1,89 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 7,44 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 7,21 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,60 Hz).

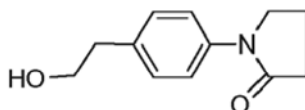
35

**Ejemplo 91.** 5-Cloro-3-(1H-imidazol-5-il)benceno-1,2-diol



A una suspensión de 5-(5-cloro-2,3-dimetoxifenil)-1H-imidazol (0,080 g, 0,335 mmol) en diclorometano (4 ml) a -78 °C se añadió  $\text{BBr}_3$  (1,01 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó por adición con precaución de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 ml). El producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se pasó por una almohadilla corta de gel de sílice para dar el producto final. Rendimiento 62%. RMN  $^1\text{H}$ : 6,82 (d, 1H, J = 2,40 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,40 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H)

**Ejemplo 92.** 1-(4-(2-Hidroxietil)fenil)pirrolidin-2-ona

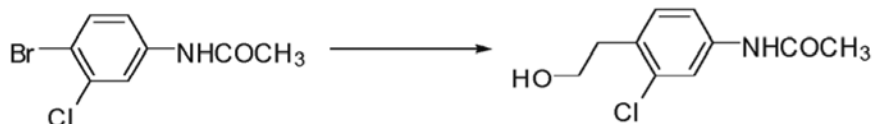


Una mezcla de  $\text{CuI}$  (0,198 mmol), *N,N*-dimetiletilamina (0,398 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,98 mmol) y pirrolidin-2-ona (3,98 mmol) se purgó con nitrógeno gaseoso. Se añadió 2-(4-bromofenil)etanol (1,99 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno otra vez. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml),  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida; el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el producto final. Rendimiento = 37%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 92, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

	Nombre	Rendimiento
	2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanol	54%
	1-(4-(2-hidroxietyl)fenil)piperidin-2-ona	23%
	2-(4-(piperidin-1-il)fenil)etanol	49%

**Ejemplo 93.** *N*-(3-Cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)acetamida

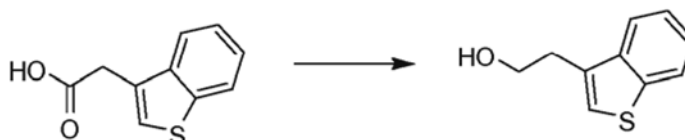


Una solución de viniltrifluoroborato de potasio (2,00 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0,04 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,12 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,00 mmol), y N-(4-bromo-3-clorofenil)acetamida (2,00 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (9:1) (4 ml) se calentó a 85 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> en un tubo herméticamente cerrado. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 22 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O (3 ml) seguido de extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml \* 3). El disolvente se separó a vacío, y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con mezcla de hexanos y acetato de etilo) para dar el areno vinílico. Una solución de vinilareno (2 mmol) en THF seco (10 ml) se trató con BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (1,6 mmol, 0,8 equiv) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, y después de este tiempo se añadieron 10 ml de agua para diluir la solución. Después se añadieron secuencialmente solución de NaOH 3 M (0,93 ml) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% (p/p) (1,54 ml) a la reacción a 0 °C. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 x 3 ml). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando mezcla de hexanos y acetato de etilo para dar los correspondientes alcoholes.

15

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 93, sustituyendo los materiales de partida adecuados:

<p>The structure shows a benzene ring with a chlorine atom at the meta position and a 2-hydroxyethyl group at the para position relative to the acetamide group. The acetamide group is attached to a 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl chain.</p>	N-(3-cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida
<p>The structure shows a benzene ring with a chlorine atom at the meta position and a 2-hydroxyethyl group at the para position relative to the urea group. The urea group is attached to a 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl chain.</p>	1-(3-cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea
<p>The structure shows a benzene ring with a chlorine atom at the ortho position and a 2-hydroxyethyl group at the para position relative to the acetamide group. The acetamide group is attached to a 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl chain.</p>	N-(2-cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida
<p>The structure shows a benzene ring with a chlorine atom at the meta position and a 2-hydroxyethyl group at the ortho position relative to the acetamide group. The acetamide group is attached to a 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl chain.</p>	N-(4-cloro-3-(2-hidroxietil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida

20 **Ejemplo 94.** 2-(Benzo[b]tiefen-3-il)etanol

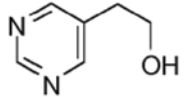
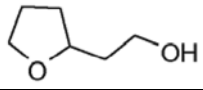
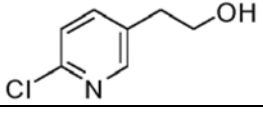
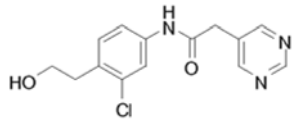
Una solución de ácido 3-benzotienilacético (5,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro, se añadió lentamente a una solución agitada de LAH (10,4 mmol) en 50 ml de THF a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante la noche, mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de agua, solución acuosa de NaOH al 10%. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró para dar el 2-



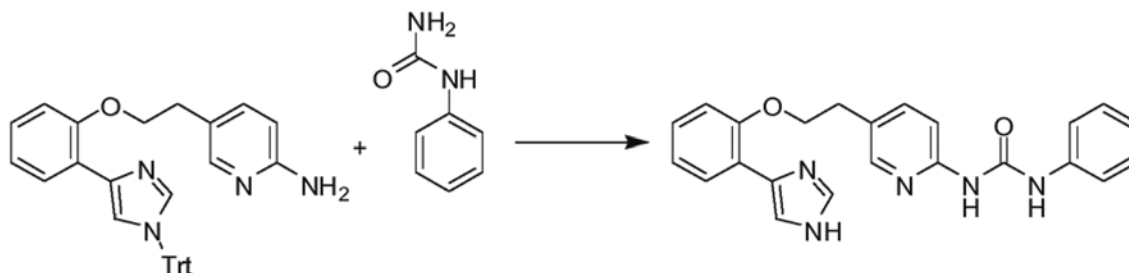
(benzo[b]tiofen-3-il)etanol, que se usó para la tosilación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 94, sustituyendo los materiales de partida adecuados (ácido carboxílico o éster alquílico)

5

	2-(pirimidin-5-il)etanol
	2-(tetrahidrofuran-2-il)etanol
	2-(6-cloropiridin-3-il)etanol
	N-(3-cloro-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida

**Ejemplo 95.** 1-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-3-fenilurea\*



10

Un vial se cargó en atmósfera de N<sub>2</sub> con Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0,0087 mmol), xantphos (10,3 mg, 0,175 mmol) y dioxano (1 ml), y la mezcla se desgasificó mediante varios ciclos de congelación-descongelación. Se añadieron sucesivamente al matraz 2-cloro-5-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridina (94 mg, 0,173 mmol), fenilurea (23,6 mg, 0,173 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (24,16 mg, 0,251 mmol) y agua previamente desgasificada (10 µl). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C mientras se agitaba hasta que el análisis por TLC mostró la ausencia de reaccionantes de partida (2,5 h, la mayor parte del material de partida ha desaparecido). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/AcOH (4:1,4 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con solución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. Rendimiento = 36%. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 3,10-3,21 (m, 2H), 4,36-4,38 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 4H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 3H), 8,22 (s, 1H).

15

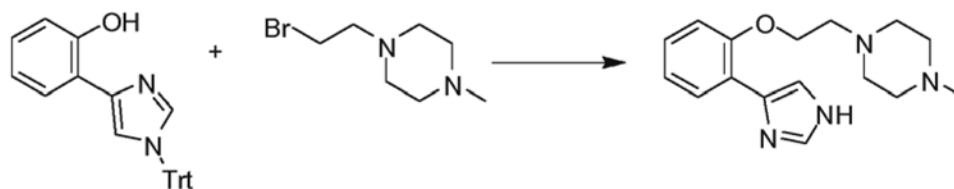
20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 95, sustituyendo los materiales de partida adecuados: N-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-2-fenilacetamida. Rendimiento: 25%. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 3,15 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,72 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,95-7,06 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 6 H), 7,65 (s, 1H), 7,69-7,81 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

25

**Ejemplo 96.** 1-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina

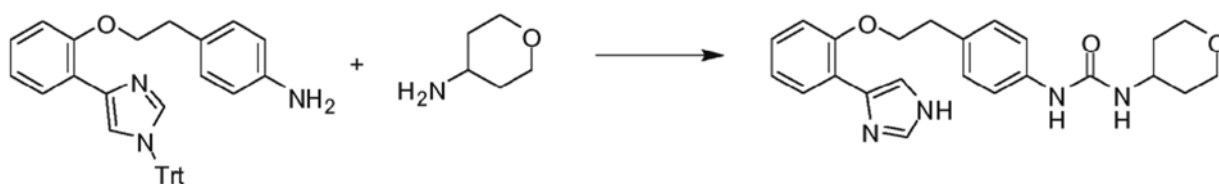
30



La mezcla de 4-(2-(2-bromoetoxi)fenil)-1-tritil-1H-imidazol (35,56mg, 0,07 mmol), carbonato potásico (19,35 mg, 0,14 mmol) y 1-metilpiperazina (14,1 mg, 0,14 mmol) se agitó en 3 ml de CH<sub>3</sub>CN a 75 °C durante 3 h. Después de completarse la reacción, el sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se recogió y se separó el disolvente. El residuo se disolvió en MeOH/AcOH (4:1, 4 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con solución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. Rendimiento = 71%. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 1,94 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 8H), 2,89 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,70-7,86 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 96, sustituyendo los materiales de partida adecuados: 4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)morfolina . Rendimiento: 37%. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 2,59-2,62 (m, 4H), 2,87-2,90 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,72-3,75 (m, 4H), 4,26-4,29 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H).

**Ejemplo 97.** 1-(4-(2-(2-(1H-Imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)urea\*

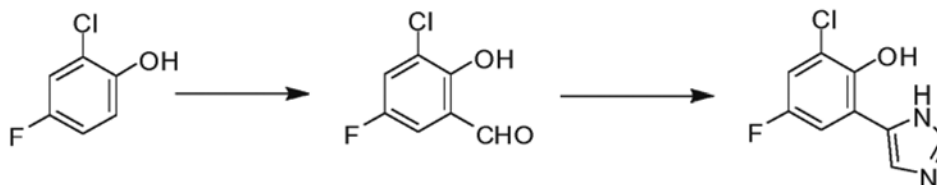


20

Se disolvió 4-(2-(2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina (50,0 mg, 0,096 mmol) en diclorometano (DCM, 5 ml) y trietilamina (1 ml), y después se añadió una solución de trifosgeno (0,105 mmol) en DCM (5 ml) a la solución a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h. Después, se añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (20,0 mg, 0,192 mmol) a la solución de la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de la reacción, seguido de extracción con DCM (3 x 15 ml). La capa de DCM se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH/AcOH (4:1,4 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con solución acuosa de NaOH al 10% y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. Rendimiento = 78%. RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>): 1,40-1,54 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 3,11-3,15 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,55-3,80 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,35 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

35

**Ejemplo 98.** 2-Cloro-4-fluoro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol



Se añadió paraformaldehído (0,35 g) en porciones a una mezcla de fenol (487,8 mg, 3,33 mmol), trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol), y  $\text{MgCl}_2$  anhidro (0,98 g, 10,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con solución acuosa de HCl 3 N, y se extrajo con éter. Las capas de éter se lavaron con agua y salmuera, y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La separación del disolvente dio un material bruto que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) para dar el 3-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído. A este aldehído (0,25 mmol) a temperatura ambiente se añadió 3 ml de solución de  $\text{NH}_3$  (solución 2,0 M en EtOH) y la solución se agitó durante la noche (tras la adición de  $\text{NH}_3$  en etanol, la solución cambió a amarillo). Después se añadieron directamente TosMIC (0,30 mmol equiv) y piperazina (0,38 mmol) a la solución a temperatura ambiente, en forma sólida. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta que se confirmó que se había completado por el seguimiento por TLC. El disolvente se evaporó en la mayor parte a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando mezclas de hexanos y acetato de etilo 1:1 para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento = 65%. RMN  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ ): 6,95-6,99 (m, 1H), 7,29-7,33 (m 1H), 7,61 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

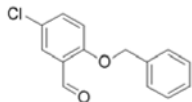
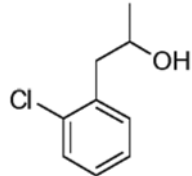
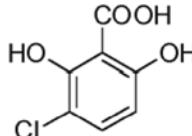
#### Ejemplo 99. 5,6-Dihidroimidazo[1,5-c]quinazolina



Se añadieron en un vial 5-(2-nitrofenil)-1H-imidazol (200 mg, 1,06 mmol), cloruro férrico (8,6 mg, 0,35 mmol), carbón activado (2,2 mg, 1,80 mmol) e hidrazina (1,1 ml, 21,2 mmol) y metanol (9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 min y después se calentó a 70 °C durante dos días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó para dar la 2-(1H-imidazol-5-il)anilina. El compuesto intermedio se disolvió en ácido acético (2 ml) y se añadió formaldehído (al 37% en agua, 0,3 ml). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml acetato de etilo, y se extrajo con HCl al 5%. La capa acuosa se hizo básica con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (añadido de forma gradual hasta pH=7), y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml\*2). La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el producto se obtuvo por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente (26% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$ : 4,70 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 8,24-8,31 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento descrito en la bibliografía:

Nº	Estructura	Nombre	Ref.
1131		1-alil-5-fenil-1H-imidazol	Horvath, Andras; <i>Synthesis</i> , 1995, 1183 -1189.
1137		6-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina	Horvath, Andras; <i>Synthesis</i> , 1995, 1183 -1189).

Nº	Estructura	Nombre	Ref.
		2-(benciloxi)-5-clorobenzaldehído	WO2003/101959 A1, 2003
		1-(2-clorofenil)propan-2-ol	Kuwabe et al., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2001, 123, 12202-12206
		ácido 3-cloro-2,6-dihidroxi benzoico	Doile, F.P. et al. <i>J. Chem. Soc.</i> 1963, 497-506

#### Ejemplo biológico 1. Clonación, expresión y purificación de proteína IDO human

Se prepararon vectores de expresión para la proteína indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) humana por amplificación de un fragmento de 1219 pb de la presente secuencia en el vector de cADN p $\lambda$ IDO6His con los cebadores 5'-ggagcatgctaAT-GGCACACGCTATGGAAAAC-3' y 5'-gagagatctACCTTCCTTCAAAGGGATTC-3' y clonación del fragmento SphI-BglII de 1213 pb en pQE70 (Qiagen), para dar el vector pQE70-hIDO. Esta construcción añade 2 aminoácidos extra y un marcador de 6-histidina en el extremo C de la proteína IDO humana natural, mientras que mantiene intacto el codón de inicio natural y la secuencia de aminoácidos del extremo N. El alelo amplificado de IDO humana presenta dos polimorfismos con respecto a la secuencia depositada en el fichero de acceso P14902 de la base de datos SwissProt. Estos polimorfismos dan como resultado los cambios de aminoácidos P110S y E119G.

El plásmido pQE70-hIDO se transformó en células M15(pREP4) (Qiagen) y los clones se seleccionaron en placas de LB-agar complementadas con carbenicilina 50  $\mu$ g/ml y kanamicina 30  $\mu$ g/ml. La expresión de proteína se llevó a cabo mediante cultivo durante la noche de un cultivo del clon M15pREP4/pQE70-hIDO en 100 ml de LB complementado con carbenicilina 100  $\mu$ g/ml, kanamicina 50  $\mu$ g/ml y L-triptófano 50  $\mu$ g/ml (medio LBCKT). Se inocularon 40 ml de este cultivo en 750 ml de LBCKT durante 4 horas a 37°C. Este cultivo se diluyó 1:10 en medio LBCKT y se cultivó durante otras 2 horas a 37°C hasta que la DO600 era mayor de 0,8. En este punto los cultivos se inocularon con Hemin a 7  $\mu$ M y L-triptófano a 75  $\mu$ g/ml y se incubaron a 37°C durante 2 h. La inducción de la expresión de proteína se llevó a cabo complementado los cultivos con IPTG a 1 mM, PMSF a 200  $\mu$ M, EDTA a 1 mM, y L-triptófano a 50  $\mu$ g/ml. La incubación se continuó durante 16 h adicionales a 25°C. Las células se recogieron por centrifugación y los sedimentos celulares se lavaron con tampón de PBS complementado con PMSF 200  $\mu$ M y EDTA 1 mM y se almacenaron a -80°C hasta la purificación de proteínas.

Se procesó el equivalente a 16 litros de cultivo en un lote de purificación. Los sedimentos celulares se descongelaron, se volvieron a suspender en tampón de fosfato potásico 50 mM, a pH 7,0, PMSF 200  $\mu$ M, EDTA 1 mM, lisozima 1 mg/ml hasta 10 ml por litro de cultivo bacteriano y se incubaron 30 minutos sobre hielo. Después las células se lisaron por ultrasonidos. Los lisados celulares se centrifugaron 20 min a 20000 g y el líquido sobrenadante se filtró a través de filtros de 0,45  $\mu$ m. El líquido sobrenadante filtrado se cargó en una columna de 60 ml de fosfocelulosa equilibrada con tampón de fosfato potásico 50 mM a pH 6,5 (KPB) a 1-3 ml/min. La columna se lavó con 3 volúmenes de KPB 50 mM, 3 volúmenes de KPB 100 mM y la proteína eluyó con 15 volúmenes de un gradiente lineal de KPB 100-500 mM. Se recogieron fracciones y el ensayo de actividad de IDO se llevó a cabo midiendo la producción de quinurenina. Estos se llevó a cabo mezclando 50  $\mu$ l de cada fracción con 100  $\mu$ l de mezcla de reacción para dar una concentración final de tampón de KPB 50 mM, ácido ascórbico 20 mM, catalasa 200  $\mu$ g/ml, azul de metileno 20  $\mu$ M y L-triptófano 400  $\mu$ M. Las fracciones que demostraban actividad de IDO se cargaron en una columna de purificación de Ni-NTA (15 ml). Esta columna de purificación por afinidad se lavó con 10 volúmenes de KPB 250 mM, NaCl 150 mM, imidazol 50 mM pH 8, y se eluyó con 10 volúmenes de tampón que contenía KPB 250 mM, NaCl 150 mM y un gradiente lineal de imidazol de 50 a 250 mM. Se analizaron las fracciones recogidas por el ensayo enzimático de IDO descrito antes, y las fracciones positivas se mezclaron y se concentraron por ultrafiltración y se dializaron contra un tampón que contenía KPB 250 mM, glicerol al 50%. Este procedimiento da ~ 8-10 mg de proteína pura (>98%) con una actividad específica de 170  $\mu$ mol/h/mg.

**Ejemplo biológico 2.** Ensayo de los compuestos inhibidores de IDO por ensayo enzimático de IDO

Los valores de  $CI_{50}$  para cada compuesto se determinaron mediante el ensayo de la actividad de IDO en una mezcla que contenía tampón de fosfato potásico 50 mM a pH 6,5; proteína IDO humana purificada 70 mM, L-triptófano 200  $\mu$ M, ascorbato 20 mM, azul de metileno 20  $\mu$ M, DMSO al 0,1%. Los inhibidores se diluyeron inicialmente en DMSO a 100 mM y se diluyeron en fosfato potásico 50 mM, se añadieron a la mezcla de reacción en concentraciones finales en el intervalo de 1 mM a 5 nM y se preincubaron con la enzima durante 5 min a 25°C. La reacción se inició por la adición de L-triptófano a 200  $\mu$ M y se incubó 15 min a 37°C. La reacción se detuvo por la adición de 0,5 vol de ácido tricloroacético al 30% y se incubó 30 min a 60°C para hidrolizar la N-formilquinurenina a quinurenina. La reacción se centrifugó a 3400 g durante 5 min para separar la proteína precipitada y el líquido sobrenadante se hizo reaccionar con p-dimetilaminobenzaldehído al 2% (p/v) en ácido acético. La reacción se incubó 10 min a 25°C y se llevó a cabo la lectura a 480 nm en un espectrofotómetro. Las muestras de control sin inhibidor de IDO o sin enzima IDO o con los inhibidores de referencia 1-metil-triptófano (200  $\mu$ M) y menadiona (1,2  $\mu$ M) se usaron como controles para ajustar los parámetros de las regresiones no lineales necesarias para la determinación de la  $CI_{50}$  para cada compuesto. Las regresiones no lineales y la determinación de los valores de  $CI_{50}$  se llevaron a cabo usando el programa GraphPad Prism 4. Los compuestos con una  $CI_{50}$  menor de 500  $\mu$ M se consideraron como inhibidores activos en este ensayo.

**Ejemplo biológico 3.** Determinación de la actividad inhibidora de IDO y toxicidad en ensayo de IDO/quinurenina basado en células

Las células 293-T-REx™ (Invitrogen) expresan constitutivamente una proteína represora de la unión del operador *tet* y se mantienen en DMEM, FBS al 10%, 1X penicilina+estreptomina, L-glutamina 2 mM, blasticidina 5 mg/ml a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub> en atmósfera de aire y típicamente se dividen antes de confluencia. Las células se pasaron dividiendo el cultivo 1/10- separando el medio por aspiración, lavando con 1X PBS, incubando con tripsina/EDTA al 0,25% hasta que las células se desprendían, llevando las células a medio de cultivo de nueva aportación, y cultivando en diluciones 1/10 en medio de cultivo de nueva aportación. Para la crioconservación a largo plazo, las células se desprendieron de la placa como se ha descrito antes, se recogieron por centrifugación, se volvieron a suspender en medio de congelación (medio de cultivo, DMSO al 10%), se almacenaron en viales de crioconservación de 1,8 ml (~2-5 X 10<sup>6</sup> células por vial), en tanques de almacenamiento de vapor y nitrógeno líquido.

Se generaron líneas celulares 293-T-Rex™ que expresaban IDO1 por transfección estable del plásmido pcDNA-tetO-IDO que expresaba IDO humana o IDO murina bajo el control del promotor de CMV-tet inducible por doxicilina. Las células transfectadas se seleccionaron en medio DBZ (DMEM, FBS al 10%, 1X penicilina + estreptomina, L-glutamina 2 mM, blasticidina 5  $\mu$ g/ml y zeocina 25  $\mu$ g/ml) a 37°C con un 5% de CO<sub>2</sub> en atmósfera de aire. Los clones individuales se aislaron limitando la clonación por dilución de estas poblaciones. Se ensayó en estos clones la actividad de IDO y los clones que mostraron los niveles más altos de actividad de IDO inducible por doxicilina se usaron para los posteriores ensayos de IDO basados en células.

Para establecer un ensayo de actividad de IDO basado en células, se recogieron células IDO-293-T-Rex y se volvieron a suspender en medio DBZ con 10<sup>6</sup> células/ml y se dividieron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina con 100.000 células por pocillo. Se añaden 100  $\mu$ l de medio neutro (medio DBZ, L-triptófano 200  $\mu$ M) o medio de inducción (medio neutro complementado con doxicilina 5  $\mu$ M) a las células y se incubaron 28 h a 37°C. Después del periodo de inducción de IDO, se separa el medio y se sustituye por medio de inducción o neutro que contiene diferentes concentraciones de cada inhibidor (1 mM o 0,5 nM). Las células incubadas en medio neutro sirven como control negativo del ensayo. Las células incubadas en medio de inducción y sin inhibidor sirven como control positivo del ensayo. La incubación se lleva a cabo durante 16 h a 37°C en un incubador de cultivo celular. Se transfieren 200  $\mu$ l de medio a placas de 96 pocillos de polipropileno de fondo en U que contienen 25  $\mu$ l de TCA al 30%, se incuban 30 minutos a 60 °C y se centrifugan a 3400 g durante 5 minutos. Se transfieren 150  $\mu$ l del líquido sobrenadante a una placa de 96 pocillos de poliestireno que contiene 50  $\mu$ l de p-dimetilaminobenzaldehído al 4% (p/v) en ácido acético, se incuban durante 10 min. La concentración de quinurenina se determina midiendo la absorbancia a 480 nm.

Para medir la toxicidad de cada compuesto después de 16 h de incubación, se mide la viabilidad celular mediante un ensayo WST-1 (Roche) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, después de incubación con cada compuesto, se aspira el medio y se sustituye con 100  $\mu$ l de reactivo WST-1, y se incuban 30 min a 37°C. La absorbancia a 540 nm se correlaciona con el número de células viables. La determinación de la  $CI_{50}$  (ensayo de quinurenina) o  $DL_{50}$  (ensayo de WST-1) se lleva a cabo por análisis de regresión no lineal usando el programa GraphPad Prism.

**Ejemplo biológico 4.** Inversión de la supresión mediada por IDO de la proliferación de linfocitos T por inhibidores de IDO.

- 5 Se recogieron monocitos humanos de células mononucleares periféricas por leucoféresis y se cultivaron durante la noche con  $10^6$  células/pocillo en una placa de 96 pocillos en medio RPMI 1640 complementado con suero de ternero fetal al 10% y L-glutamina 2 mM. Se retuvieron las células adherentes y se cultivaron durante 7 días con IL-4 200 ng/ml, GM-CSF 100 ng/ml. Las células maduraron durante 2 días con un cóctel de citoquinas que contenía TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , IL-6 y PGE2 durante 2 días adicionales para inducir la maduración de células dendríticas. Al final de la
- 10 maduración, las células débilmente adherentes se desprendieron por aspiración suave y se pusieron en placas de 96 pocillos de fondo en V, con 5000 células/pocillo. Estas células son células dendríticas IDO+ >80%. Linfocitos T alogénicos humanos ( $3 \times 10^5$ ) de donantes normales se volvieron a suspender en RPMI 1640 complementado con IL-2 100-200 U/ml y anticuerpo anti-CD3 100 ng/ml y se añadieron a los pocillos. Se añadieron diluciones seriadas de los compuestos de IDO disueltos en RPMI sin rojo fenol para dar una concentración final de IDOi entre 500 y 1  $\mu$ M.
- 15 Después de incubación durante 2-4 días, se midió la proliferación de linfocitos T por ensayo de incorporación de BrdU después de pulso durante la noche con mezcla marcadora de BrdU (Roche Molecular Biochemicals). Al final del pulso, las células se fijaron y se incubaron con anticuerpo anti-BrdU-POD 100  $\mu$ l/pocillo siguiendo las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un lector de microplaca.
- 20 Alternativamente, se lleva a cabo el ensayo de inhibidores de IDO en un modelo de ratón in vitro de supresión mediada por IDO de la proliferación de linfocitos T, mediante el siguiente procedimiento. Se inoculó en ratones C57bl6  $1 \times 10^6$  células tumorales B78H1-GMCSF en el flanco derecho. Después de 10-12 días, se recogen los ganglios linfáticos que drenan tumores y las células se tiñen con anticuerpos monoclonales anti-CD11c y anti-B220. Las células se separan por separación de células activadas por fluorescencia de alta velocidad y las células
- 25 dendríticas plasmocitoides CD11c+/B220+ se recogen y se siembran 2000 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo en V. Se recogen los esplenocitos de ratones transgénicos BM3 (antecedentes CBA) y se recogen por enriquecimiento en lana de nylon. Se añaden a cada pocillo linfocitos T de BM3 ( $10^5$  células/pocillo) en 200  $\mu$ l de RPMI, FCS al 10%,  $\beta$ -mercaptoetanol 50  $\mu$ M. Alternativamente, se obtienen linfocitos T de bazo de ratones transgénicos OT-I y se añaden al cultivo en combinación con péptido OVA. Los inhibidores de IDO se añaden
- 30 disueltos en RPMI en concentraciones finales en el intervalo de 1 mM a 10 nM. Después de 3 días de estimulación, las células se pulsan 16 h con BrdU o  $^3$ H-timidina. Las células se recogen, se fijan y se ensaya la incorporación de BrdU siguiendo las instrucciones del fabricante del kit de marcaje de BrdU (Roche Diagnostics). Si se usa  $^3$ H-timidina para medir la proliferación de linfocitos T, las células se recogen y los recuentos de dpm se miden en un contador de centelleo siguiendo los procedimientos ampliamente conocidos en la materia. Las células CD11c<sup>+</sup> de control
- 35 tomadas del ganglio linfático contralateral o las células CD11c<sup>+</sup>/ B220<sup>-</sup> (población IDO<sup>-</sup>) del TDLN se usan como control positivo para la proliferación.

**Ejemplo biológico 5.** Ensayo in vivo de inhibidores de IDO para la actividad antitumoral en combinación con agentes quimioterapéuticos

- 40 La eficacia antitumoral in vivo se puede ensayar usando protocolos de aloinjerto tumoral modificados. Por ejemplo, se ha descrito en la bibliografía que la inhibición de IDO puede tener efecto sinérgico con la quimioterapia citotóxica en ratones inmunocompetentes. Debido a diferentes susceptibilidades de diferentes líneas de células tumorales a los fármacos quimioterapéuticos y al rechazo inmunomediado, se ensaya cada inhibidor de IDO solo y en
- 45 combinación con 2 fármacos quimioterapéuticos diferentes en 4 modelos de tumores animales diferentes, representados por 4 líneas de células tumorales de ratones diferentes, de diferente origen tisular (carcinoma colorrectal, vejiga, mamario y de pulmón), implantados por vía subcutánea en cepas singénicas de ratones. Estas líneas celulares se han seleccionado basándose en su susceptibilidad conocida a los fármacos quimioterapéuticos, su respuesta parcial a inhibidores de IDO como agentes individuales, su supuesto patrón de expresión de IDO de
- 50 acuerdo con su tejido de origen, y su capacidad para producir una reacción inmunitaria.

Para cada modelo animal de tumor, se ensayan 2 fármacos quimioterapéuticos diferentes en grupos separados de ratones de acuerdo con la siguiente lista: 1) tumor LLC: ciclofosfamida y paclitaxel; 2) tumor EMT6: ciclofosfamida y paclitaxel; 3) tumor CT26: ciclofosfamida y doxorubicina; y 4) tumor MB49: ciclofosfamida y gemcitabina.

- 55 Se usan los siguientes fármacos quimioterapéuticos, en las dosis indicadas. La dosis máxima tolerada para los siguientes agentes quimioterapéuticos en ratones depende de la formulación, concentración, frecuencia de administración, vía de administración y número de dosis. Los fármacos quimioterapéuticos administrados junto con cada fármaco inhibidor de IDO son: 1] Paclitaxel: 20 mg/kg/día i.p, cada 4 días, 4 veces (q4dx4) (en Cremophor); 2]

Doxorubicina: 5 mg/kg, una vez a la semana durante 3 semanas (q7dx3); 3] Ciclofosfamida: 100 mg/kg, i.p., cada 4 días, 4 veces (q4dx4); 4] Gemcitabina: 80 mg/kg cada 4 días, 4 veces, i.p. (q4dx4).

Todos los animales recibieron una inyección subcutánea de una dosis formadora de tumor de células tumorales 5 vivas (~50000 -1000000 células) suspendida en 0,1 ml de PBS o solución salina una vez al día. La inyección subcutánea forma un tumor localizado que permite el seguimiento del crecimiento tumoral a lo largo del tiempo.

Para imitar el efecto de fármacos inhibidores deIDO como composiciones terapéuticas, la administración de fármacos inhibidores deIDO empieza el día 5-8 después de inoculación del tumor. La dosis, vía de administración, 10 frecuencia de administración varían dependiendo de la toxicidad y el perfil farmacocinético de cada fármaco. La duración del tratamiento es 2 semanas. Lo más preferiblemente, el fármaco se administra de forma continua mediante alimentación oral por sonda o disolución en el agua de beber. Alternativamente, se implantan pelets de liberación lenta subcutáneos que contienen cada uno 100 mg de fármaco, bajo la piel por procedimiento quirúrgico. Los fármacos inhibidores deIDO se administran con la dosis máxima tolerada o en una concentración que 15 corresponde a la DL<sub>50</sub>.

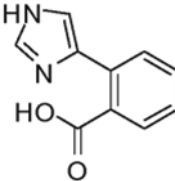
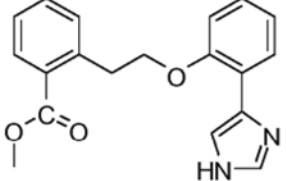
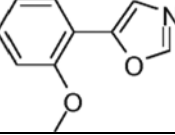
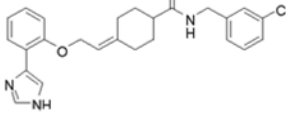
#### Ejemplo biológico 6. Valores farmacológicos

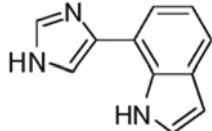
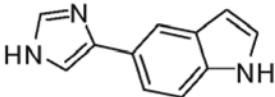
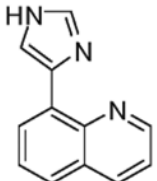
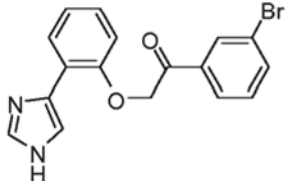
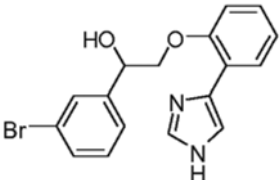
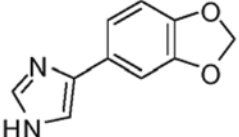
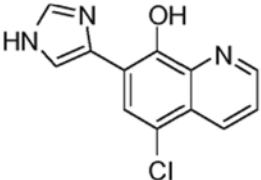
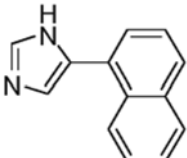
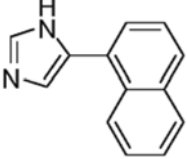
Los valores farmacológicos para los compuestos ensayados de acuerdo con uno o más de los ejemplos precedentes 20 se dan en la siguiente tabla, incluyendo,

CI<sub>50</sub> deIDO humana: esta es la concentración del compuesto a la que se observa 50% de actividad enzimática usandoIDO humana recombinante en las condiciones de ensayo descritas en uno de los ejemplos;

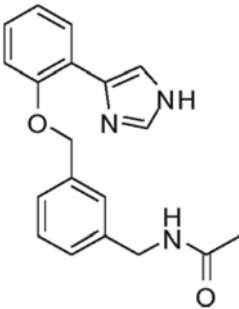
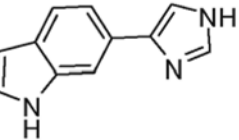
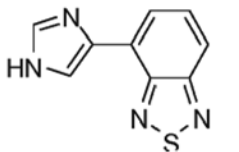
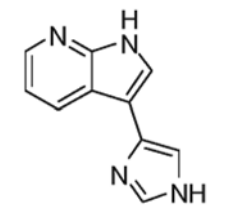
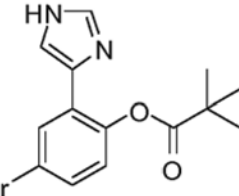
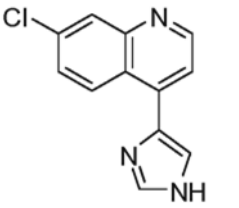
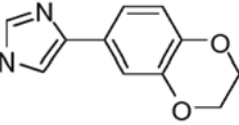
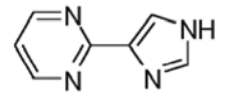
25 DL<sub>50</sub> deIDO humana: esta es la concentración del compuesto a la que se observa 50% de muerte celular en las condiciones de ensayo descritas en uno de los ejemplos;

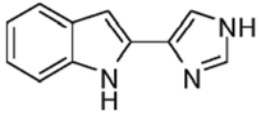
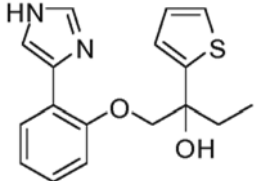
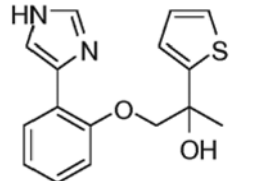
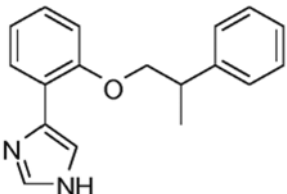
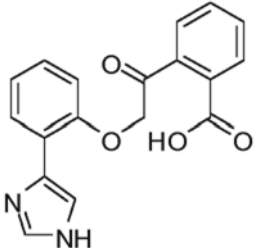
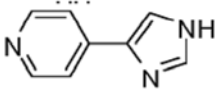
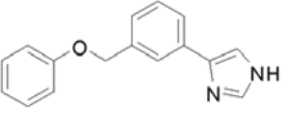
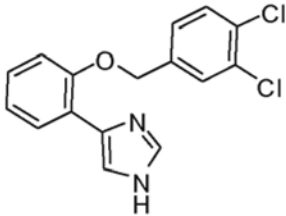
Los valores de CI<sub>50</sub> y DL<sub>50</sub> se dan en los intervalos A: <1 μM; B: μM -10 μM, C: 10 -100 μM; D: > 100 μM.

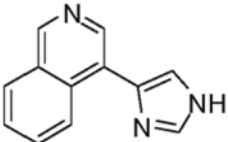
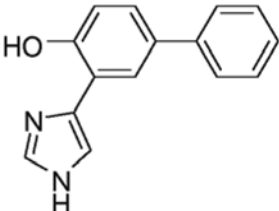
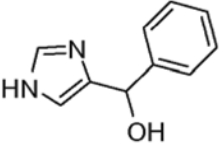
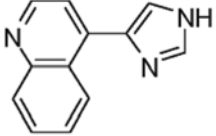
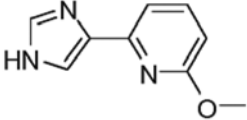
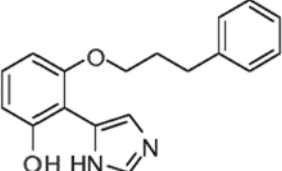
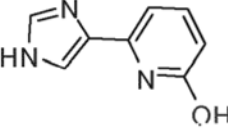
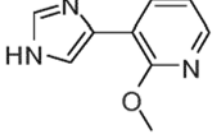
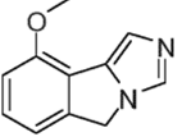
Nº	Estructura	Nombre	hIDO CI <sub>50</sub>
926		ácido 2-(1H-imidazol-4-il)benzoico	D
934		2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo	D
945		5-(2-metoxifenil)oxazol	D
947		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etiliden)-N-(3-clorobencil)ciclohexanocarboxamida	C

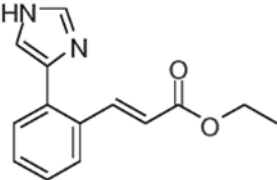
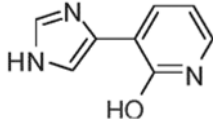
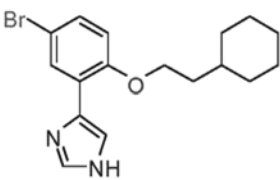
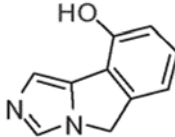
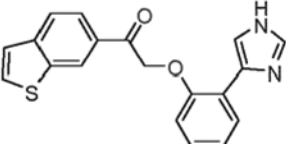
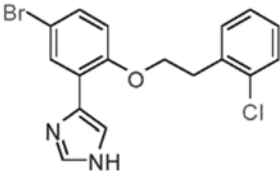
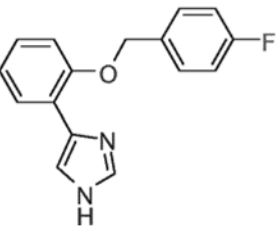
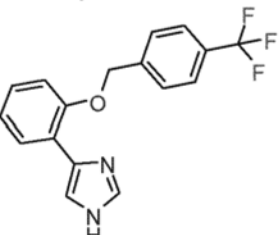
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
948		7-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	C
949		5-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	D
952		8-(1H-imidazol-4-il)quinolina	D
953		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(3-bromofenil)etanona	C
954		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(3-bromofenil)etanol	C
955		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-imidazol	D
956		5-cloro-7-(1H-imidazol-4-il)quinolin-8-ol	D
957		5-(naftalen-1-il)-1H-imidazol	C
958		N-(3-((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)metil)bencil)acetamida	C

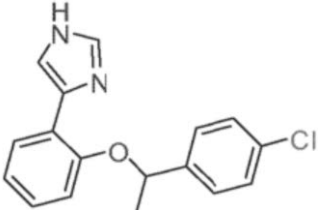
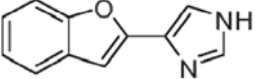
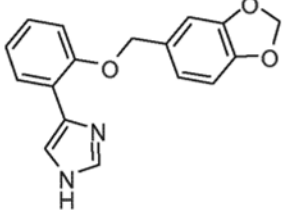
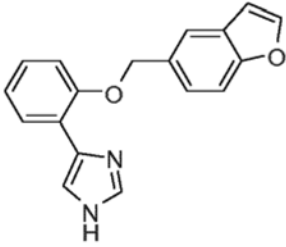
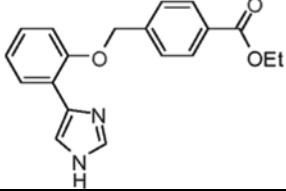
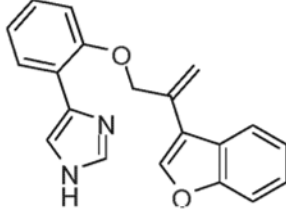
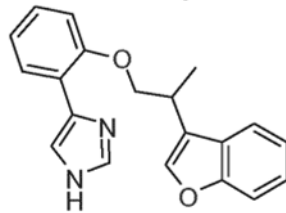


Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
959		N-(3-((2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)metil)encil)-N-bencilacetamida	C
961		6-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	C
962		4-(1H-imidazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol	C
964		3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	D
967		pivalato de 4-bromo-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	B
969		7-cloro-4-(1H-imidazol-4-il)quinolina	D
971		4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-imidazol	D
972		2-(1H-imidazol-4-il)pirimidina	D

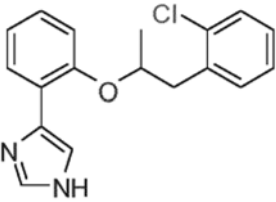
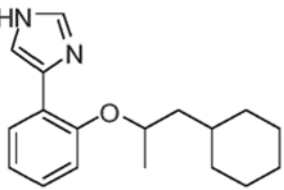
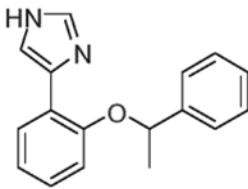
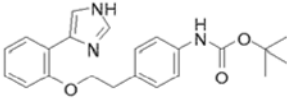
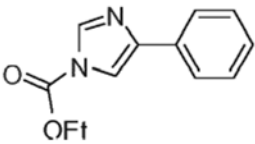
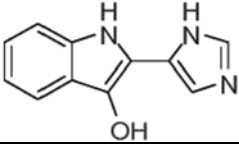
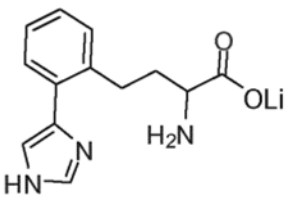
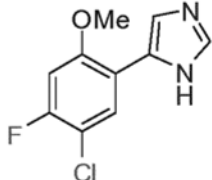
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
975		2-(1H-imidazol-4-il)-1H-indol	C
976		1-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-2-(tiofen-2-il)butan-2-ol	C
977		1-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-2-(tiofen-2-il)propan-2-ol	C
978		4-(2-(2-fenilpropoxi)fenil)-1H-imidazol	C
979		ácido 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)acetil)benzoico	D
982		4-(1H-imidazol-4-il)piridina	D
996		4-(3-(fenoximetil)fenil)-1H-imidazol	C
1003		4-(2-(3,4-diclorobenciloxi)fenil)-1H-imidazol	B

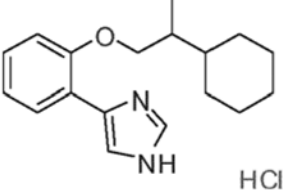
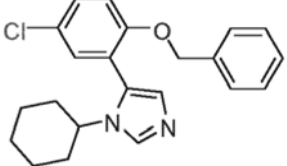
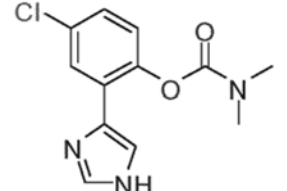
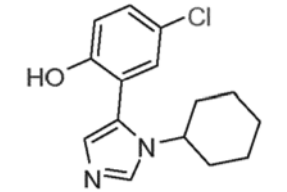
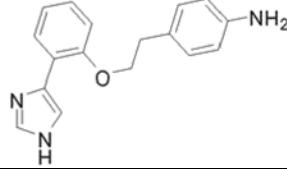
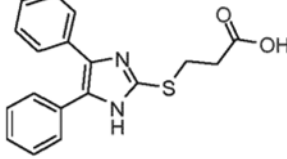
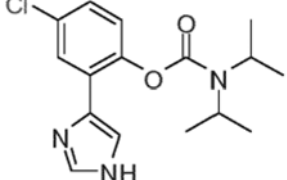
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1004		4-(1H-imidazol-4-il)isoquinolina	D
1005		3-(1H-imidazol-4-il)bifenil-4-ol	C
1006		(1H-imidazol-4-il)(fenil)metanol	D
1007		4-(1H-imidazol-4-il)quinolina	D
1009		2-(1H-imidazol-4-il)-6-metoxipiridina	D
1010		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(3-fenilpropoxi)fenol	C
1011		6-(1H-imidazol-4-il)piridin-2-ol	D
1012		3-(1H-imidazol-4-il)-2-metoxipiridina	D
1013		9-metoxi-4H-imidazo[5,1-a]isoindol	C

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1014		(E)-3-(2-(1H-imidazol-4-il)fenil)acrilato de etilo	C
1015		3-(1H-imidazol-4-il)piridin-2-ol	D
1016		4-(5-bromo-2-(2-ciclohexiletoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1017		5H-imidazo[5,1-a]isoindol-9-ol	B
1018		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-(benzo[b]tíofen-6-il)etanona	B
1021		4-(5-bromo-2-(2-clorofenetoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1022		4-(2-(4-fluorobenciloxi)fenil)-1H-imidazol	C
1023		4-(2-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)-1H-imidazol	D

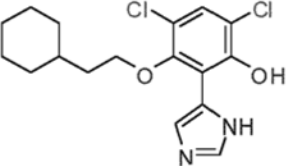
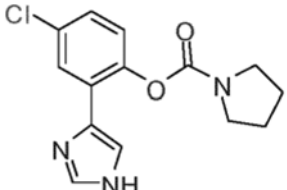
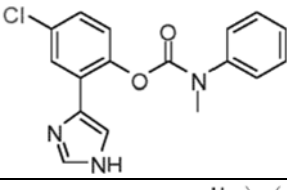
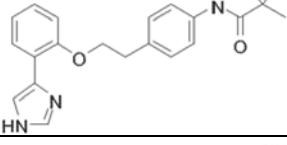
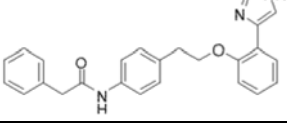
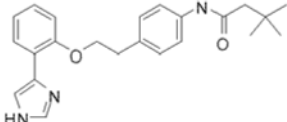
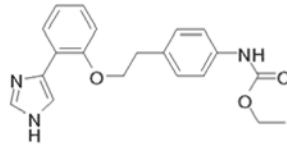
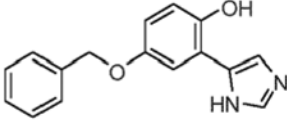
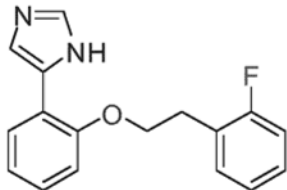
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1024		4-(2-(1-(4-clorofenil)etoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1026		4-(benzofuran-2-il)-1H-imidazol	D
1027		4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1028		4-(2-(benzofuran-5-ilmetoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1029		4-((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)metil)benzoato de etilo	C
1030		4-(2-(2-(benzofuran-3-il)aliloxi)fenil)-1H-imidazol	B
1031		4-(2-(2-(benzofuran-3-il)propoxi)fenil)-1H-imidazol	B

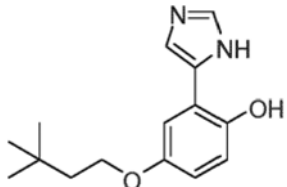
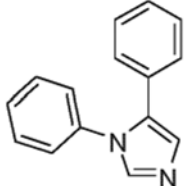
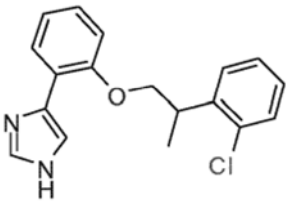
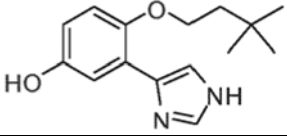
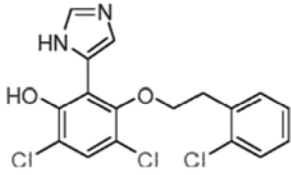
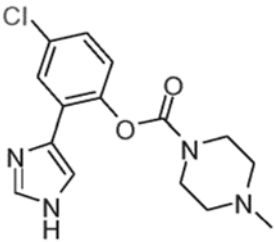
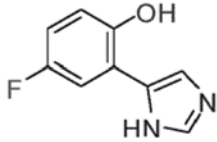
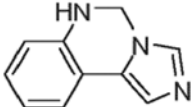
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1032		4-((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)metil)benzoato de litio	C
1035		dimetilcarbamato de 4-bromo-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	D
1036		4-(5-bromo-2-(etoxicarboniloxi)fenil)-1 carboxilato de etilo	H-imidazol-1- C
1037		5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol	C
1038		4-cloro-2-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenol	D
1039		3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1040		4-(2-(2-(trifluorometil)fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	B

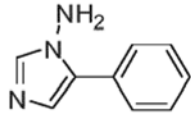
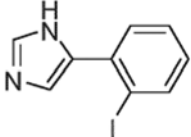
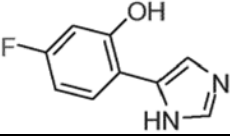
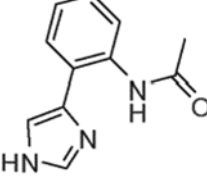
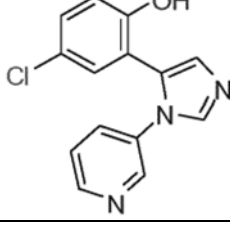
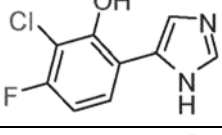
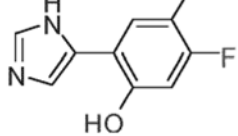
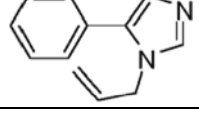
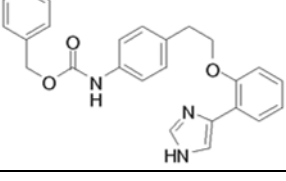
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1043		4-(2-(1-(2-clorofenil)propan-2-iloxi)fenil)-1H-imidazol	B
1044		4-(2-(1-ciclohexilpropan-2-iloxi)fenil)-1 H-imidazol	C
1045		4-(2-(1-feniletoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1046		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenilcarbamato de terc-butilo	B
1047		4-fenil-1 H-imidazol-1-carboxilato de etilo	D
1048		2-(1H-imidazol-5-il)-1H-indol-3-ol	D
1050		4-(2-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-aminobutanoato de litio	D
1051		5-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-imidazol	D

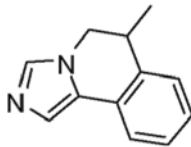
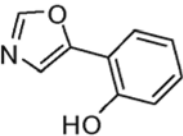
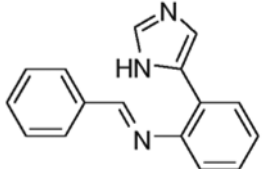
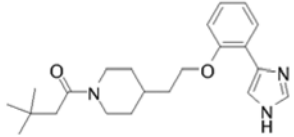
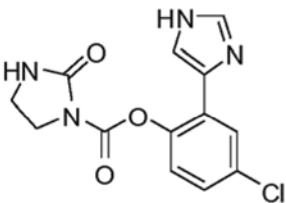
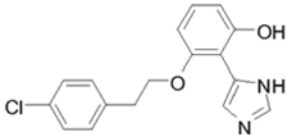
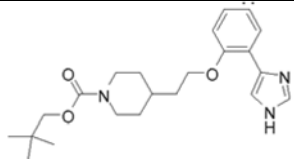
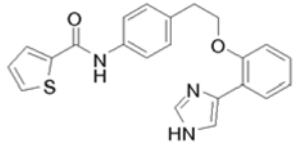
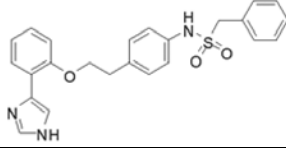
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1052		hidrocloruro de 4-(2-(2-ciclohexilpropoxi)fenil)-1H-imidazol	B
1060		5-(2-(benciloxi)-5-clorofenil)-1-ciclohexil-1H-imidazol	D
1076		dimetilcarbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	D
1077		4-cloro-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-5-il)fenol	B
1078		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)anilina	B
1079		ácido 3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-iltio)propanoico	D
1085		diisopropilcarbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	D



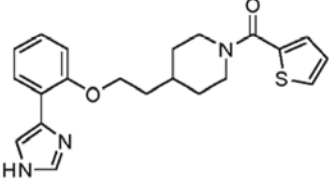
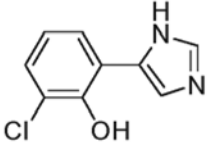
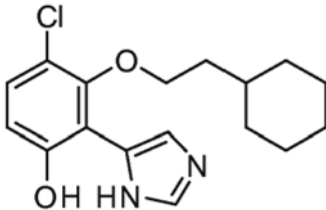
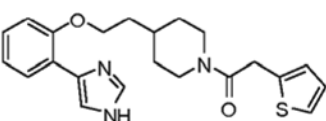
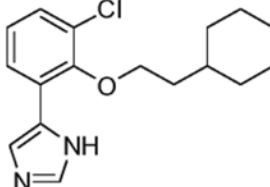
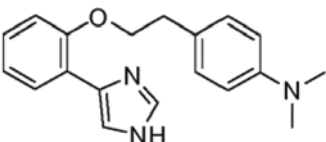
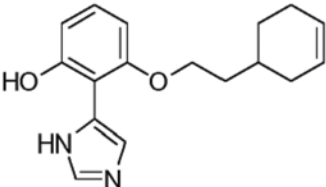
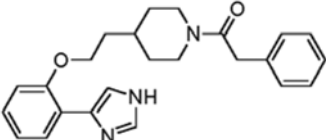
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1086		4,6-dicloro-3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	D
1087		pirrolidina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	D
1088		metil(fenil)carbamato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	D
1101		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)etil)fenil)pivalamida	B
1102		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-fenilacetamida	A
1103		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	B
1104		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)etil)fenil)carbamato de etilo	B
1105		4-(benciloxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1106		5-(2-(2-fluorofenetoxi)fenil)-1H-imidazol	B

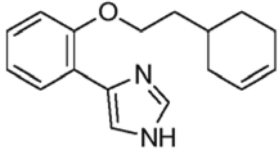
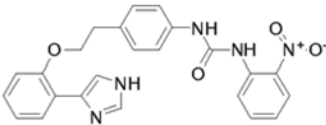
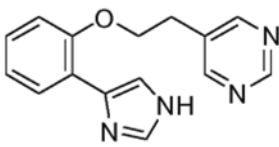
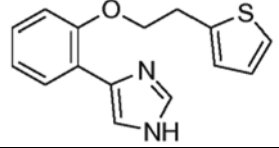
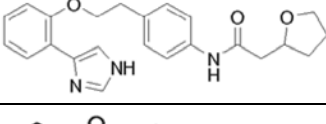
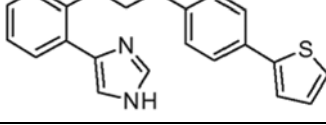
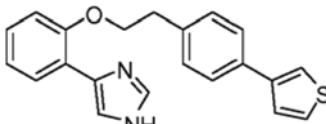
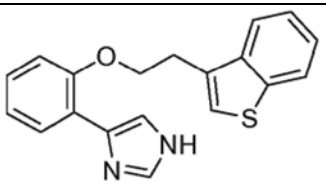
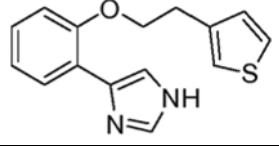
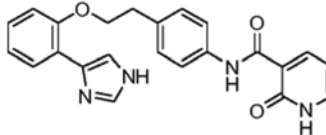
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1107		4-(3,3-dimetilbutoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1108		1,5-difenil-1H-imidazol	C
1109		4-(2-(2-(2-clorofenil)propoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1110		4-(3,3-dimetilbutoxi)-3-(1H-imidazol-4-il)fenol	C
1111		4,6-dicloro-3-(2-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1112		4-metilpiperazina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	C
1113		4-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1114		5,6-dihidroimidazo[1,5-c]quinazolina	D

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1115		5-fenil-1H-imidazol-1-amina	D
1119		5-(2-yodofenil)-1H-imidazol	C
1120		5-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1121		N-(2-(1H-imidazol-4-il)fenil)acetamida	D
1122		4-cloro-2-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenol	C
1129		2-cloro-3-fluoro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1130		4-cloro-5-fluoro-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1131		1-aliil-5-fenil-1H-imidazol	D
1136*		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenilcarbamato de bencilo	B

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1137		6-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina	D
1139		2-(oxazol-5-il)fenol	C
1141		(E)-N-benciliden-2-(1H-imidazol-5-il)anilina	D
1143		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	C
1147		2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de 4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenilo	B
1148		3-(4-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1149		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de neopentilo	C
1150*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida	B
1151*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida	B

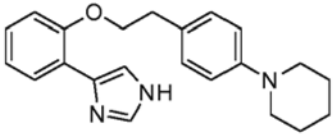
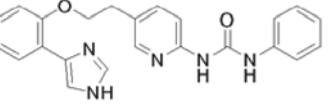
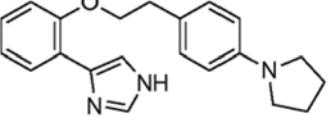
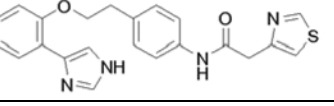
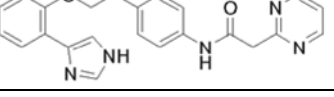
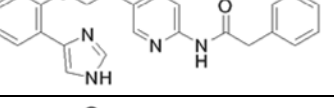
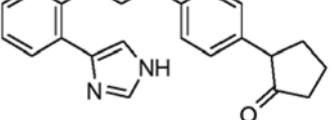
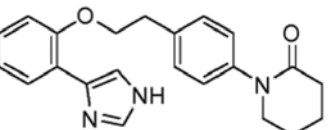
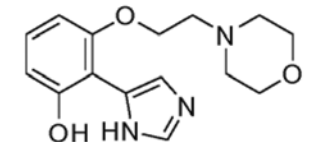
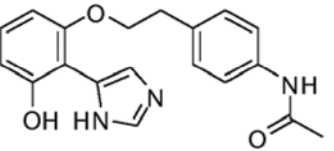
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1152*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-3-fenilurea	A
1153*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida	C
1154*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	B
1156*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida	B
1157*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	B
1159		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)phenoxy)etil)-3-clorofenil)acetamida	B
1160		3-(3-clorofenetoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1163		2-cloro-4-fluoro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol	C

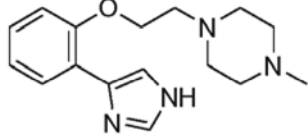
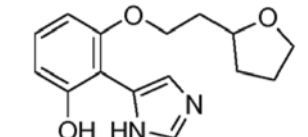
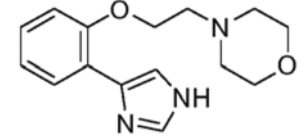
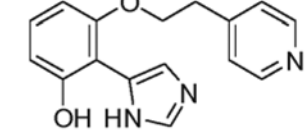
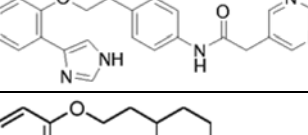
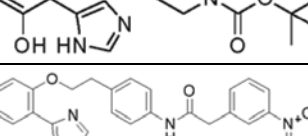
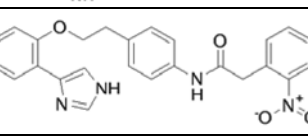
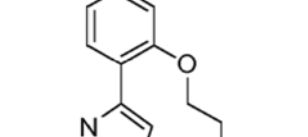
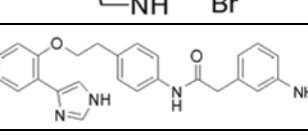
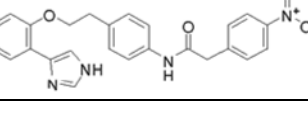

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1165		(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)(tiofen-2-il)metanona	B
1170		2-cloro-6-(1H-imidazol-5-il)fenol	C
1172		4-cloro-3-(2-ciclohexiletoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1176		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)etanona	B
1177		5-(3-cloro-2-(2-ciclohexiletoxi)fenil)-1H-imidazol	B
1181		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N,N-dimetilanilina	C
1182		3-(2-(ciclohex-3-en-1-il)etoxi)-2-(1H-imidazol-5-il)fenol	B
1186		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piperidin-1-il)-2-feniletanona	B

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1191		4-(2-(2-(ciclohex-3-en-1-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	B
1192*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-nitrofenil)urea	A
1193		5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)pirimidina	D
1198		4-(2-(2-(tiofen-2-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1199*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida	B
1200		4-(2-(4-(tiofen-2-il)fenetoxi)fenil)-1 H-imidazol	C
1201		4-(2-(4-(tiofen-3-il)fenetoxi)fenil)-1 H-imidazol	C
1202		4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1203		4-(2-(2-(tiofen-3-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1204*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	B

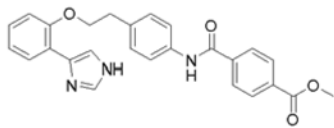
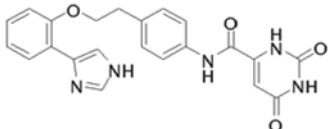
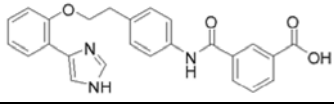
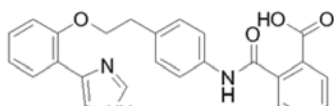
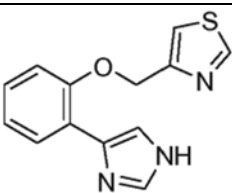
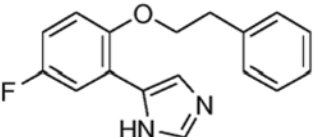
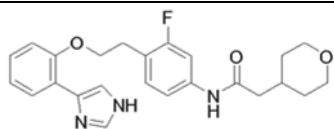
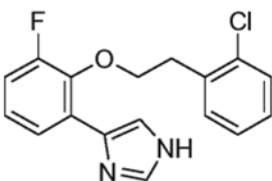
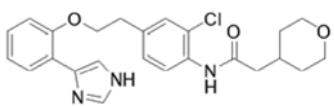
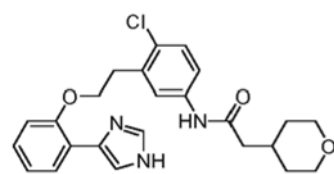
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1207		N-(2-(1H-imidazol-4-il)benzil)acetamida	D
1211*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	B
1212		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida	C
1213		4-(2-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1214*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-morfolinoacetamida	B
1216*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-aminociclohexil)urea	B
1217*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida	B
1218		5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-2-cloropiridina	C
1219*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(azepan-1-il)acetamida	C
1221		5-cloro-3-(1H-imidazol-5-il)benzene-1,2-diol	B
1222*		6-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina	B

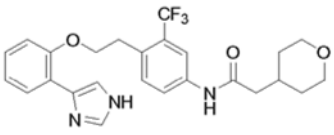
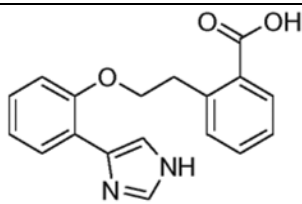
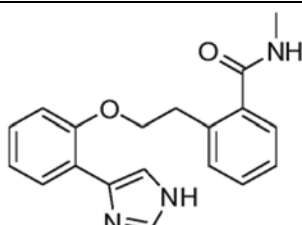
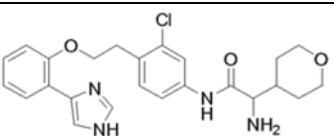
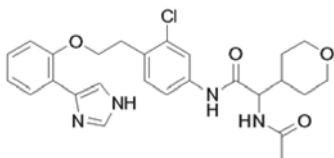
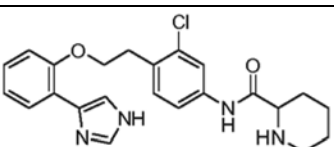
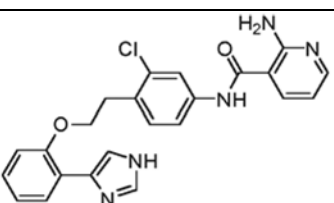
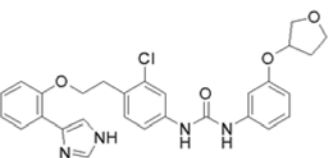
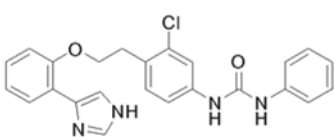


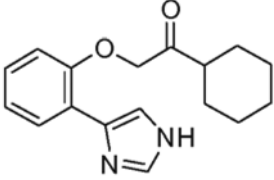
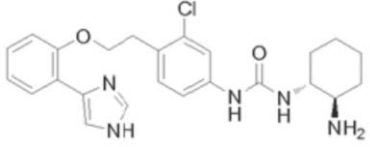
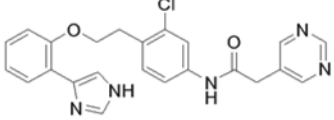
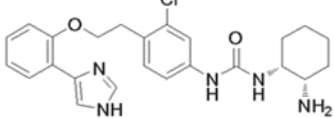
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1223		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil) fenil)piperidina	C
1224*		1-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil) piridin-2-il)-3-fenilurea	B
1225		4-(2-(4-(pirrolidin-1-il)fenetoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1226*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiazol-4-il)acetamida	B
1227*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida	B
1228*		N-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	B
1229		2-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil) fenil)ciclopentanona	C
1230		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-yl)fenoxi)etil) fenil)piperidin-2-ona	C
1231		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(2-morfolinoetoxi)fenol	C
1232		N-(4-(2-(3-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)fenoxi)etil)fenil)acetamida	C

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1234		1-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-4-metilpiperazina	D
1235		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)fenol	C
1236		4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)morfolina	D
1238		2-(1H-imidazol-5-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenol	C
1239*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida	B
1240		4-(2-(3-hidroxi-2-(1H-imidazol-5-il)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	C
1241*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-nitrofenil)acetamida	B
1242*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-nitrofenil)acetamida	A
1243		4-(2-(2-bromoetoxi)fenil)-1H-imidazol	C
1244*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-aminofenil)acetamida	B
1247*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-nitrofenil)acetamida	A

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1248*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminofenil)acetamida	A
1250*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-aminofenil)acetamida	B
1253		acetato de 2-(((4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)carbonil)(metil)amino)etilo	D
1257*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamida	B
1260*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	A
1261*		3-(((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo	A
1263*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea	C
1264		(R)-2-(((4-cloro-2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)carbonil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoato de metilo	B
1265*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea	A
1270*		ácido 4-(((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico	B

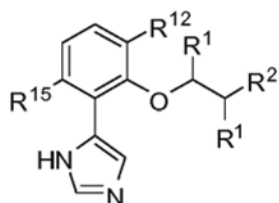
Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1271*		4-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo	B
1272*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida	B
1276*		ácido 3-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico	B
1285*		ácido 2-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico	B
1289		4-((2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)metil)tiazol	C
1292		5-(5-fluoro-2-fenetoixifenil)-1H-imidazol	C
1295*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	A
1296		4-(2-(2-clorofenetoixi)-3-fluorofenil)-1H-imidazol	C
1297*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-2-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	C
1298*		N-(3-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-4-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida	C

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1305*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	A
1325		ácido 2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)benzoico	D
1332		2-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N-metilbenzamida	D
1333*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	A
1337*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-acetamido-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida	A
1344*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)piperidina-2-carboxamida	B
1345*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-aminonicotinamida	A
1346*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)urea	B
1347*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-fenilurea	A

Nº	Estructura	Nombre	hIDO Cl <sub>50</sub>
1354		2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)-1-ciclohexiletanona	B
1361*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2R)-2-aminociclohexil)urea	A
1366*		N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida	A
1368*		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2S)-2-aminociclohexil)urea	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula,



5

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>15</sup> es hidrógeno; y

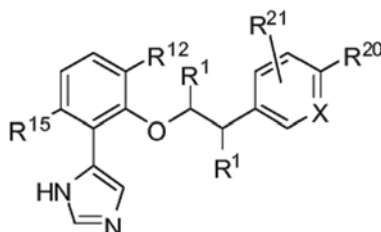
R<sup>2</sup> es arilo sustituido con un grupo R<sup>20</sup> y opcionalmente sustituido con un grupo R<sup>21</sup>, donde

R<sup>20</sup> es -C(O)R, -N(H)S(O)<sub>2</sub>R, -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)OR, -N(H)C(O)N(H)R;

R<sup>21</sup> es halógeno o trifluorometilo; y

15 R es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> o -C(O)OR<sup>10</sup>, donde cada R<sup>10</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclilo.

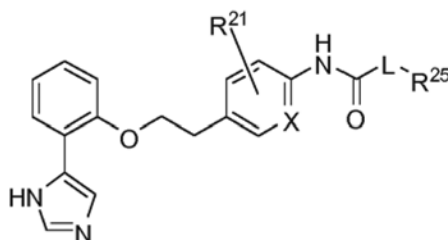
20 2. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>21</sup> es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; y X es -C(H)=.

25

3. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula,



30

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es -C(H)=

L es un enlace, -CH<sub>2</sub>, -O-, o -N(H)-;

R<sup>25</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o heterociclilo, donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y

heterociclilo, están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo que es nitro,  $-OR^{11}$ ,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-C(O)OR^{11}$ , donde cada  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o heterociclilo; y  $R^{21}$  es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-fenilacetamida  
 4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenilcarbamato de bencilo  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)tiofeno-2-carboxamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida
- 10 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-fenilurea  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirazin-2-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiofen-2-il)acetamida  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-ni-trofenil)urea
- 15 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-morfolinoacetamida  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-3-(2-aminociclohexil)urea
- 20 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(1H-imidazol-il)acetamida  
 6-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-N-fenilbenzo[d]oxazol-2-amina  
 1-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-3-fenilurea  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(tiazol-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(pirimidin-2-il)acetamida
- 25 N-(5-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)piridin-2-il)-2-fenilacetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-(pirimidin-5-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-nitrofenil)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-nitrofenil)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(3-aminofenil)acetamida
- 30 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-nitrofenil)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminofenil)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(4-aminofenil)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida
- 35 3-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea  
 ácido 4-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico  
 4-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida
- 40 ácido ((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico  
 ácido 2-((4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)fenil)carbamoil)benzoico  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida
- 45 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-acetamido-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)piperidina-2-carboxamida  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-aminonicotinamida  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)urea  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-fenilurea
- 50 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2R)-2-aminociclohexil)urea  
 N-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida  
 1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-4-il)fenoxi)etil)-3-clorofenil)-3-((1R,2S)-2-aminociclohexil)urea.
5. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para usar en un procedimiento para tratar la inmunosupresión mediada por la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una



cantidad efectiva inhibidora de la indolamina 2,3-dioxigenasa de dicho compuesto o dicha composición.