

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 843 979**

51) Int. Cl.:

C07C 235/34	(2006.01)	C07D 307/54	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)
C07C 237/20	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)		
C07D 231/12	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)		
C07D 333/24	(2006.01)	A61K 31/402	(2006.01)		
C07D 239/26	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)		
C07H 15/203	(2006.01)	A61K 31/415	(2006.01)		
C07D 261/08	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)		
C07D 207/327	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)		
C07D 277/30	(2006.01)	A61K 31/192	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)	A61K 31/7034	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016 PCT/AU2016/000094**

87) Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16145478**

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016 E 16764054 (9)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 3271326**

54) Título: **Composiciones para el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas**

30) Prioridad:

18.03.2015 AU 2015900978

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2021

73) Titular/es:

**VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED (100.0%)
3-11 Primrose Avenue
Rosebery, NSW 2018, AU**

72) Inventor/es:

DUGGAN, KAREN ANNETTE

74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 843 979 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

Composiciones para el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas.

La invención se ha desarrollado principalmente para el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas y se describirá a continuación con referencia a esta aplicación.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad renal consta de una amplia gama de etiologías, que incluyen ataques inmunológicos, mecánicos, metabólicos y tóxicos, entre otros (Hewitson, Fibrogenesis & Tissue Repair 2012, 5(Supl. 1):S14). Independientemente de la etiología, todos los pacientes con enfermedad renal crónica muestran una disminución de la función renal con el tiempo, lo que inevitablemente conduce a una insuficiencia renal en etapa terminal, una afección que requiere diálisis de por vida o trasplante renal (Hakim y Lázaro, Am J Kidney Dis 1989, 14: 396-401). La pérdida progresiva de la función renal se asocia no solo con el desarrollo de glomeruloesclerosis, sino también con el de fibrosis intersticial. La fibrosis intersticial se caracteriza por la destrucción de los túbulos renales y capilares intersticiales, así como por la acumulación de proteínas de la matriz extracelular (Fukagawa et ál., Nephrol Dial Transplant 1999, 14: 2793-2795). La fibrosis renal puede provocar hipertensión debido a una mayor resistencia vascular sistémica, y se ha informado que la hipertensión ocurre en el 85-95 % de los pacientes con enfermedad renal crónica. (Rao et ál., Am J Kidney Dis. 2008, 51(supl. 2):S30-S37).

20 Aunque se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) solos o en combinación con bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) reduce la velocidad de evolución de la insuficiencia renal, no curan la enfermedad renal, es decir, no revierten la fibrosis existente ni restauran la arquitectura normal del tejido. Además, los inhibidores de la ECA y los BRA pueden causar efectos secundarios como presión arterial baja, edema angioneurótico, hiperpotasemia y tos seca persistente.

25 La enfermedad hepática puede heredarse o estar causada por una variedad de factores que dañan el hígado, como la obesidad, la diabetes, las infecciones y el abuso de alcohol. Los ejemplos de enfermedad hepática incluyen hepatitis, enfermedad del hígado graso y cirrosis.

30 En la enfermedad del hígado graso, se pueden acumular grandes vacuolas de grasa de triglicéridos en las células del hígado a través de la esteatosis (es decir, retención anormal de lípidos dentro de una célula). Esta acumulación de grasa puede causar inflamación, muerte celular y cicatrices.

Si no se trata, el daño de la enfermedad del hígado graso y otras enfermedades del hígado da como resultado la acumulación de fibrosis, lo que resulta en cirrosis, insuficiencia hepática e hipertensión portal; a menudo requiere un trasplante de hígado.

35 No existe un tratamiento estándar para la fibrosis hepática. Aunque los estudios experimentales han revelado objetivos para prevenir la evolución de la fibrosis en roedores, no se ha demostrado la eficacia de la mayoría de los tratamientos en humanos (Bataller & Brenner, J Clin Invest. 2005, 115(2):209-18). En la actualidad, el tratamiento suele centrarse en tratar la causa de la fibrosis hepática y esperar que el hígado se regenere. Los tratamientos destinados a revertir la fibrosis suelen ser demasiado tóxicos para su uso a largo plazo (p. ej., corticosteroides, penicilamina) o no tienen eficacia probada (p. ej., colchicina).

40 Actualmente no existe una terapia farmacológica para la acumulación de grasa hepática.

45 WO 2010/042997 A1 describe composiciones que comprenden un péptido intestinal vasoactivo (VIP) o fragmentos de este, y el uso de tales composiciones en el tratamiento de enfermedades renales, en particular fibrosis renal y otras afecciones asociadas. Algunos de los VIP o fragmentos de estos se describen en WO 2010/042997 A1 como útil para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la administración de compuestos que tienen actividad antihipertensiva y antifibrótica.

Whithworth JA 2003 (Expert Opinión on emerging Drugs, Informa Healthcare, Reino Unido, vol. 8, n.º 2, 1 de enero de 2003) describe ciertos compuestos como útiles para el tratamiento de la hipertensión. En particular, las estructuras de S-atenolol, nebivolol, lercanipidina, S(-)-amlodipina, clorhidrato de efonidipina, diltiazem (liberación controlada) temocapril y valsartán se representan como compuestos ilustrativos.

50 WO 2015/039172 A1 y WO 2015/039173 A1 describen compuestos particulares y su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la hipertensión y/o fibrosis. Los compuestos de terfenilo descritos en WO 2015/039172 A1 y WO 2015/039173 A1 se describen como compuestos que tienen una porción constante y una variable. La porción constante de los compuestos descritos permanece sin modificar, mientras que la porción variable está sujeta a modificación.

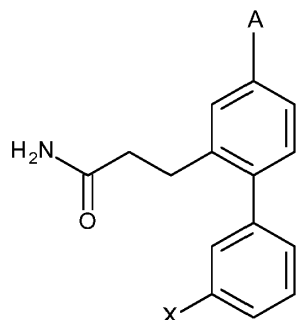
Existe la necesidad de agentes que prevengan o traten la enfermedad renal y/o la enfermedad hepática. En particular, existe la necesidad de agentes que prevengan, reduzcan o ralenticen la evolución de la fibrosis renal y/o hepática, reduzcan la fibrosis renal y/o hepática establecida, prevengan, reduzcan o retrasen la muerte de las células tubulares renales, restauren la arquitectura normal del tejido en el riñón y/o hígado, y/o prevengan, reduzcan o ralenticen la acumulación de grasa hepática.

5

Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil.

Compendio de la invención

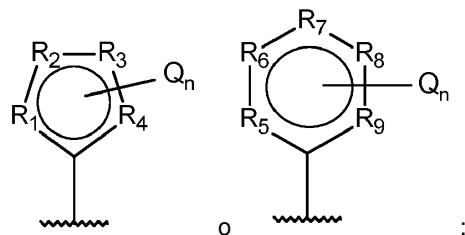
Según un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula:



10

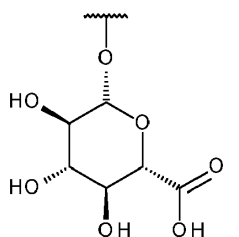
en donde:

A es:



R₁ a R₉ son independientemente C, N, O o S;

15 Q se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, ácido alquilcarboxílico C₀₋₆, amino, hidroxí y alcoxi C₁₋₆; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y



X es -OH o

o una sal, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este,

20 en donde, cuando X es -OH, A no puede ser fenilo sin sustituir.

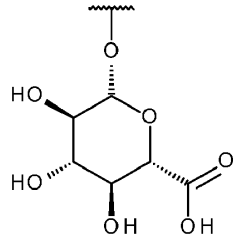
En una realización, Q se selecciona independientemente de -CH₃, -C(O)OH, -F, -NH₂, -OH y -OCH₃.

En una forma de realización, R₅ a R₉ son independientemente C o N.

En una realización, n es 0, 1 o 2.

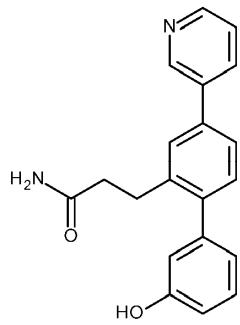
En una realización, el ácido alquilcarboxílico C₀₋₆ es ácido carboxílico.

En una realización, X es -OH.

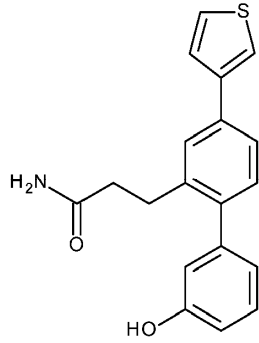


En una realización, X es .

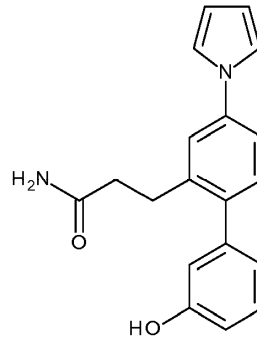
En una realización, el compuesto se selecciona entre:



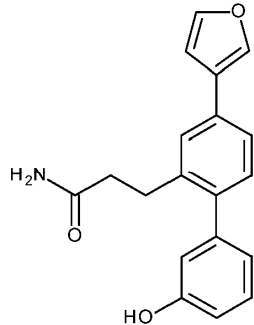
(P5),



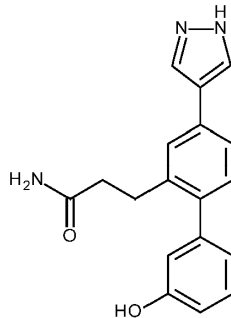
(P8),



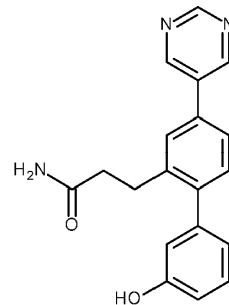
(P9),



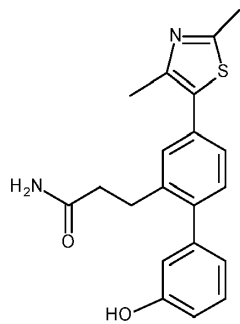
(P11),



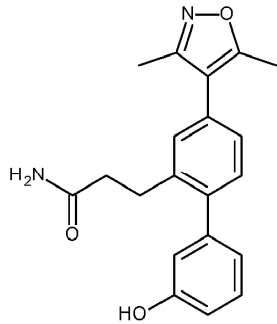
(P22),



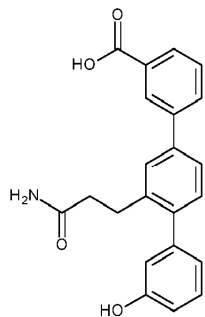
(P26),



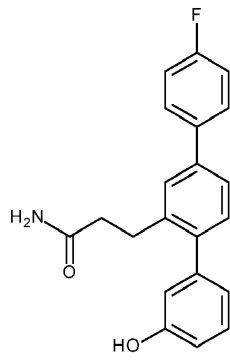
(P40),



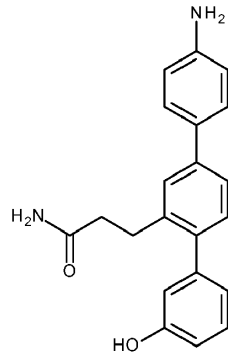
(P41)



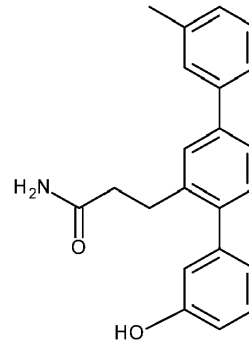
(P47),



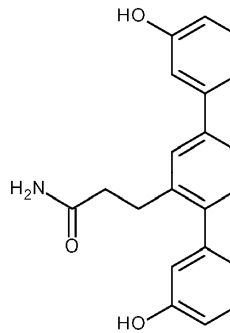
(P3),



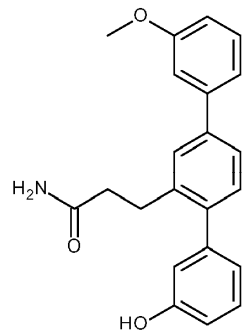
(P49),



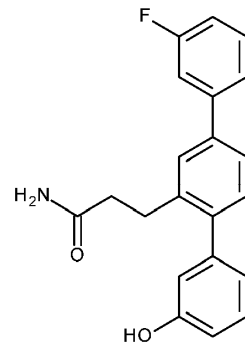
(P46),



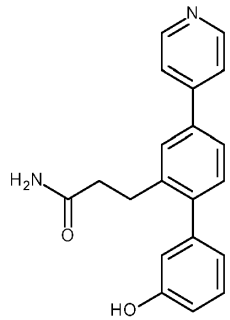
(P48),



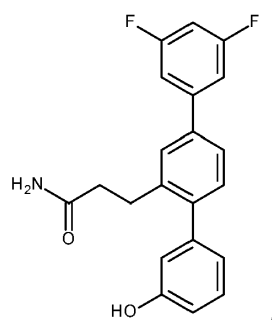
(P50),



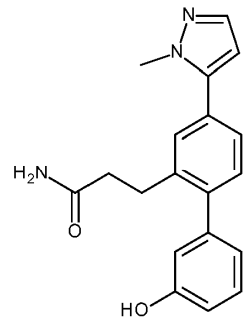
(P1),



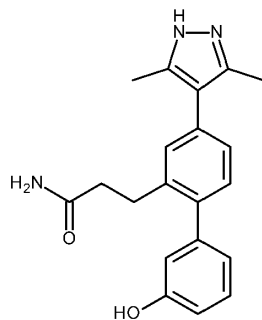
(P6),



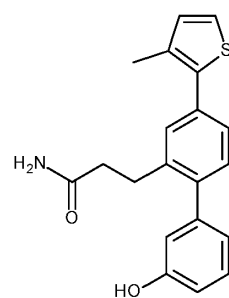
(P33),



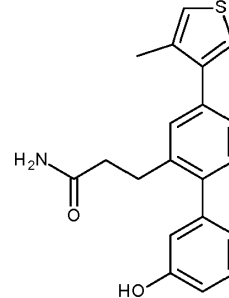
(P38),



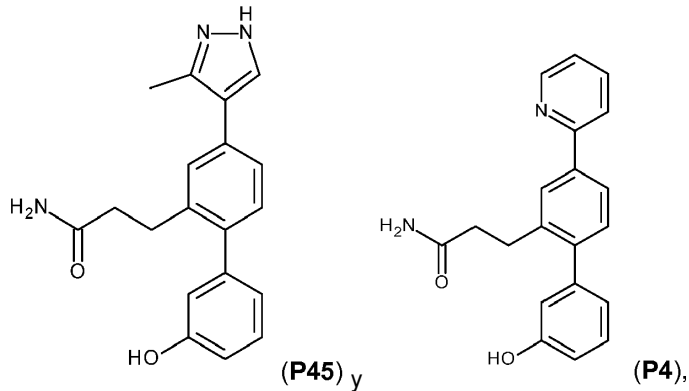
(P42),



(P43),

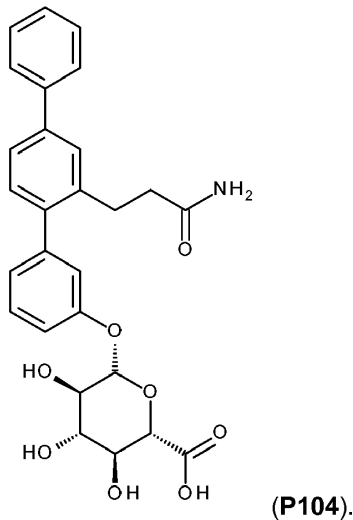


(P44),



o una sal, glucurónido, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este.

En una realización, el compuesto es:



o una sal, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas.

En una realización, el compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto anterior reduce o ralentiza la evolución de la fibrosis renal y/o hepática.

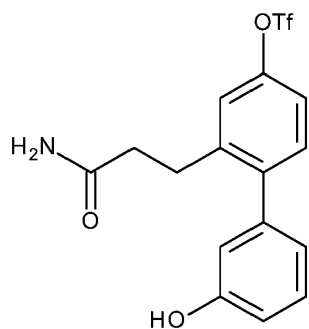
15 En una realización, el compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto anterior reduce la fibrosis hepática y/o renal establecida.

En una realización, el compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto anterior reduce o ralentiza la muerte de las células tubulares renales.

En una realización, el compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto anterior reduce o ralentiza la acumulación de grasa hepática.

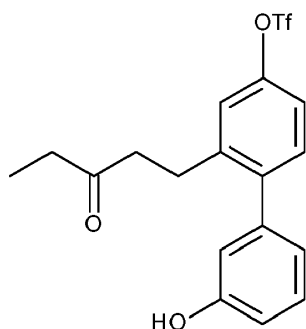
20 En una realización, el compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto anterior restaura la arquitectura de tejido normal en el riñón y/o el hígado.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula:



o una sal, glucurónido, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este,

o de la fórmula



5

A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluye, de modo no taxativo".

Breve descripción de las figuras

10 Figura 1: Esquema de síntesis para P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41.

Figura 2: Esquema de síntesis del éster borónico de tiazol pinacol.

Figura 3: Esquema de síntesis para P9.

Figura 4: Esquema de síntesis para (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometano sulfonato-bifenil-2-il]prop-2-enamida.

Figura 5: Esquema de síntesis para intermedios de P3, P46, P47, P48, P49 y P50.

15 Figura 6: Esquema de síntesis para P3, P46, P47, P48, P49 y P50.

Figura 7: Esquema de síntesis para P104.

Figura 8: Impedancia celular en células de músculo liso vascular A10 tratadas con compuestos de prueba a 62,5 μM (barras blancas), 125 μM (barras grises) o 250 μM (barras negras).

20 Figura 9: Impedancia celular en células endoteliales aórticas bovinas tratadas con compuestos de prueba a 62,5 μM (barras blancas), 125 μM (barras grises) o 250 μM (barras negras).

Figura 10: Capacidad de los compuestos de prueba (30 μM) para rescatar a las células tubulares renales de la citotoxicidad como consecuencia del tratamiento con cisplatino (5 $\mu\text{g} / \text{ml}$).

Figura 11: Efecto de los compuestos de prueba sobre la presión arterial sistólica.

25 Figura 12: Efecto de los compuestos de prueba sobre la fibrosis renal en SHR con una dieta con sal al 2,2 % después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto de prueba en solución bebible de etanol al 5 % o solución bebible sola.

Figura 13: Fibrosis hepática en SHR a las 18 semanas de edad después de 4 semanas de tratamiento con compuestos de prueba (500 pmol/kg/min) en solución bebible de etanol al 5 % o solución bebible sola (control de 18 semanas).

Figura 14: Secciones de tejido teñidas con tricrómica de Masson que muestran el tracto portal de ratas de control (A), así como ratas tratadas con P8 (B), P9 (C) y P26 (D).

Figura 15: Efecto de los compuestos de prueba sobre la acumulación de grasa en el hígado en SHR con una dieta de sal al 2,2 % después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto de prueba en solución bebible o solución bebible sola.

Figura 16: Comparación de la impedancia celular en células de músculo liso vascular A10 y el nivel de fibrosis hepática en SHR tratadas con compuestos de prueba.

Figura 17: Comparación de la impedancia celular en células endoteliales aórticas bovinas y el nivel de fibrosis hepática en SHR tratadas con compuestos de prueba.

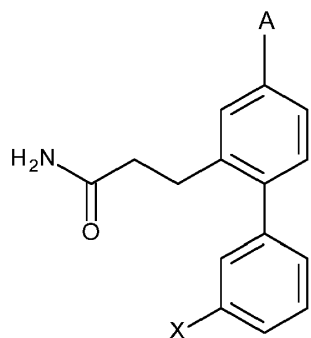
Figura 18: Comparación del rescate de las células del túbulo proximal renal de la citotoxicidad inducida por cisplatino y el nivel de fibrosis renal en SHR tratadas con compuestos de prueba.

Figura 19: Comparación de la impedancia celular en células endoteliales aórticas bovinas y el nivel de contenido de grasa hepática en SHR tratadas con compuestos de prueba.

Descripción detallada de la invención

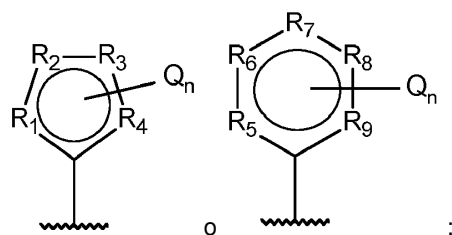
La presente invención se refiere a compuestos que son eficaces en el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas. La invención también se refiere a compuestos que son eficaces para reducir o ralentizar la evolución de la fibrosis renal y/o hepática, reducir la fibrosis renal y/o hepática establecida, reducir o ralentizar la muerte de las células tubulares renales, restaurar la arquitectura tisular normal en el riñón y/o el hígado. y/o prevenir, reducir o retardar la acumulación de grasa hepática.

Los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula:



en donde:

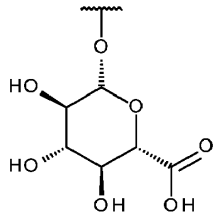
A es:



R₁ a R₉ son independientemente C, N, O o S;

Q se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, ácido alquilcarboxílico C₀₋₆, amino, hidroxí y alcoxi C₁₋₆;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

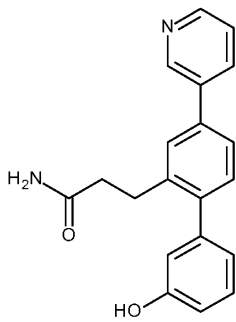


X es -OH o

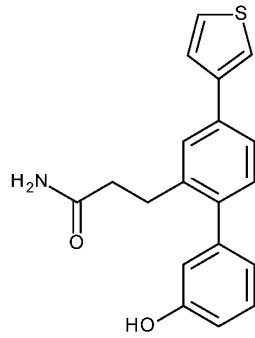
o una sal, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este,

en donde cuando X es -OH, A no puede ser fenilo sin sustituir.

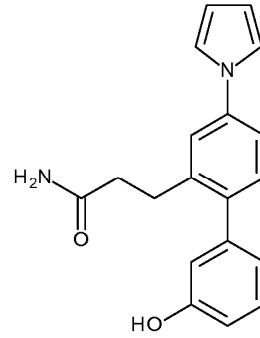
5 Los siguientes compuestos son ejemplos específicos, pero no limitantes, de los compuestos de la presente invención:



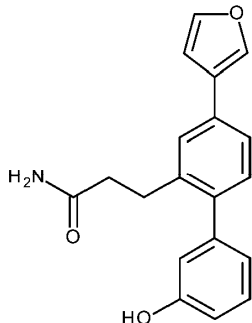
(P5),



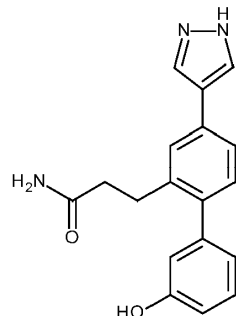
(P8),



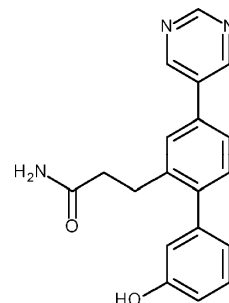
(P9),



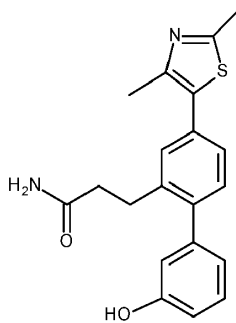
(P11),



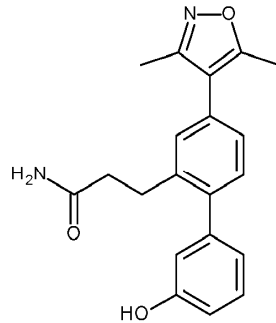
(P22),



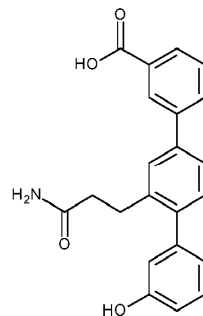
(P26),



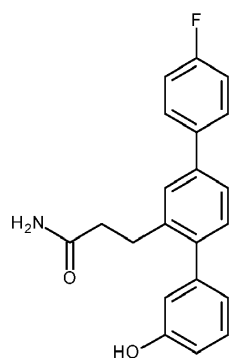
(P40),



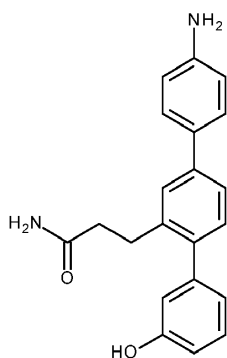
(P41)



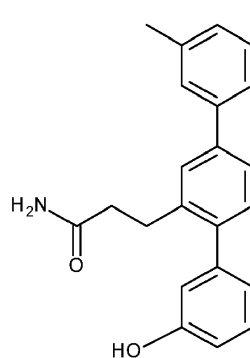
(P47),



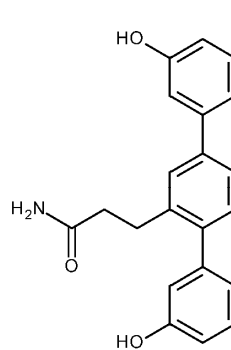
(P3),



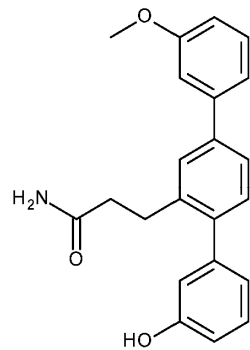
(P49),



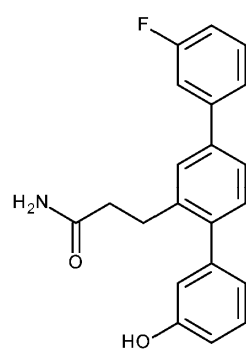
(P46),



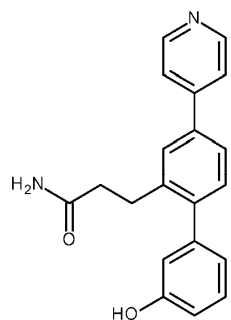
(P48),



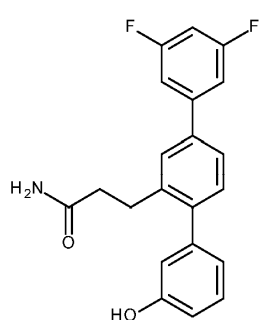
(P50),



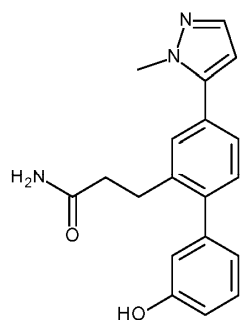
(P1),



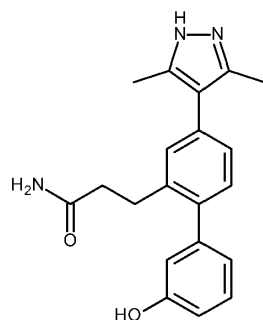
(P6),



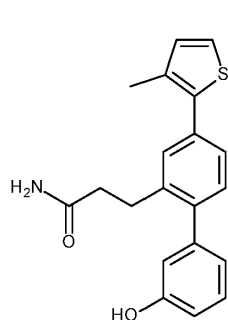
(P33),



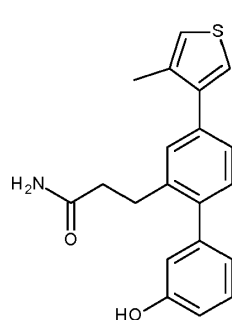
(P38),



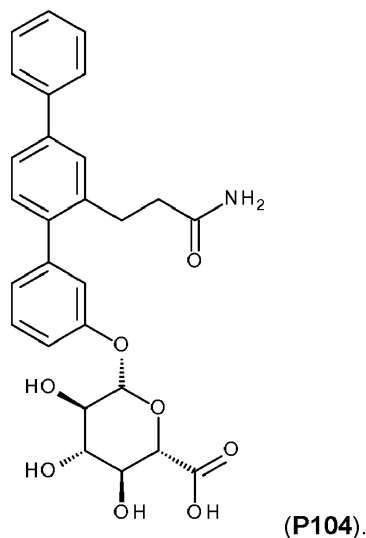
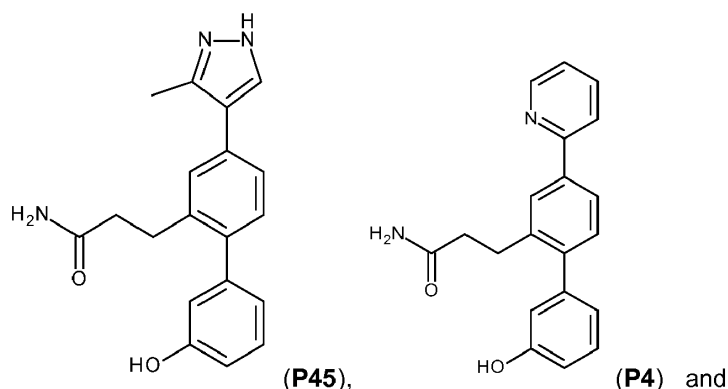
(P42),



(P43),



(P44),



5 Tal como se emplea en esta memoria, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de fórmula $-C_nH_{(2n+1)}$. Los ejemplos de alquilos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo y similares.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "alcoxi", solo o en combinación, significa un alquilo unido a un oxígeno, en donde el término alquilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de alcoxis incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "halo" designa -F, -Cl, -Br o -I.

10 Tal como se emplea en esta memoria, el término "hidroxi" designa -OH.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "amino" o "amina" designa $-NH_2$.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "ácido carboxílico" designa $-C(O)OH$.

Tal como se emplea en el presente documento, el término "glucurónido" incluye compuestos en los que el ácido glucurónico está unido al compuesto mediante un enlace glicosídico.

15 Tal como se emplea en esta memoria, las abreviaturas Me, Et, Ph, Ms representan metilo, etilo, fenilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los expertos en la técnica de química orgánica aparece en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista estándar de abreviaturas.

20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (d), isómeros (l), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, como dentro del alcance de la invención. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de estos, estén incluidos en esta invención.

25 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivatización con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados. Alternativamente,

las sales diastereoméricas pueden formarse con un ácido o base ópticamente activos apropiados, seguido de la resolución de los diasteresómeros formados de este modo mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

5 En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción generales como, por ejemplo, se describe a continuación, o mediante modificaciones de estos, mediante el uso de materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas en sí mismas, pero que no se mencionan en la presente.

10 Aparte de donde se indica, los métodos de síntesis de compuestos se basan en métodos bien establecidos descritos en, por ejemplo March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013) por Micheal B. Smith; Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms (2008) y Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis (2010) por Francis A. Carey y Richard J. Sunberg; y Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2014) por Peter G. M. Wuts.

15 La presente invención también contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base y se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases o ácidos libres, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, y se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, y aislar la sal formada de este modo.

20 Además del tratamiento de la enfermedad renal y/o hepática establecida, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar de forma profiláctica en sujetos con riesgo de desarrollar enfermedad renal y/o hepática. Los ejemplos de sujetos en la categoría de riesgo de desarrollar fibrosis renal incluyen aquellos con lesión renal o enfermedad renal crónica, que tienen diabetes o que reciben medicamentos usados en quimioterapia contra el cáncer (como daunorrubicina, cisplatino), tumores malignos (como mieloma y linfoma) predisposición genética (síndrome de Alport, enfermedad renal poliquística, nefropatía por reflujo), infecciones (Hep B Hep C), fármacos para el tratamiento de la hipomanía (litio), rechazo de trasplantes (ciclosporina, tacrolimus), enfermedades artríticas (AINE, penicilamina, oro) y personas expuestas a metales pesados, como plomo y cadmio. Los ejemplos de sujetos en la categoría de riesgo de desarrollar fibrosis hepática incluyen aquellos con hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, abuso crónico de alcohol, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, enfermedad del hígado graso, encefalopatía hepática, acumulación de grasa hepática, cálculos biliares, cáncer o lesión hepática aguda.

35 Se pretende que el término "profiláctico", tal como se utiliza en el contexto de esta descripción, entre otras cosas, abarque los tratamientos utilizados para prevenir o ralentizar el desarrollo de enfermedades renales y/o hepáticas en el grupo de riesgo. Los sujetos que pueden recibir tratamiento profiláctico ya pueden tener signos de insuficiencia renal y/o hepática temprana.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "fibrosis" se refiere a la formación de tejido conectivo fibroso en exceso en un órgano o tejido.

40 Todos los órganos dependen de una disposición de tejidos (arquitectura) específica, pero diferente, para su funcionamiento normal. La enfermedad y/o las deposiciones fibróticas pueden causar un mal funcionamiento o un funcionamiento insatisfactorio del órgano. Por lo tanto, restaurar la arquitectura normal de los tejidos permite que los órganos recuperen su función normal.

45 La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la presente invención, junto con excipientes farmacéuticos aceptables. El término "excipiente farmacéutico aceptable", tal como se emplea en el contexto de esta descripción, significa cualquier componente inactivo farmacéuticamente aceptable de la composición. Como es conocido en la técnica, los excipientes incluyen diluyentes, amortiguadores, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, antioxidantes/conservantes, ajustadores de pH, etc. Los excipientes se seleccionan basándose en los aspectos físicos deseados de la forma final: p. ej., obtener un comprimido con la dureza y friabilidad deseadas, que sea rápidamente dispersable y se trague fácilmente, etc. La tasa de liberación deseada de la sustancia activa de la composición después de su ingestión también juega un papel en la elección de excipientes. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir cualquier tipo de forma de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, liberación retardada o sostenida, parches, inhaladores, pulverizadores nasales y similares. La forma física y el contenido de las composiciones farmacéuticas contempladas son preparaciones convencionales que pueden ser formuladas por los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas y se basan en principios y composiciones bien establecidos descritos en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a edición, 1995; Farmacopea británica 2000 y textos y manuales de formulación similares.

Por ejemplo, cuando los compuestos o composiciones deben administrarse por vía oral, pueden formularse como

5 comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para administración parenteral, se pueden formular como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones para infusión en gotas o supositorios. Para su aplicación por vía de la membrana mucosa oftálmica, se pueden formular como gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales y, si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier aditivo convencional, como un excipiente, un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsionante o un agente de revestimiento.

10 Cuando el compuesto de la presente invención se administra como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, puede administrarse en sí o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferiblemente, del 0,5 al 90 %) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El médico tratante también puede determinar fácilmente la dosis de un compuesto y la frecuencia de administración que debe usarse para producir la respuesta deseada.

15 Aunque la dosis variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, una dosis diaria de 0,0001 mg a 200 mg del compuesto de la presente invención pueden ser una cantidad eficaz adecuada para un paciente humano adulto, y esta puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas.

Un "paciente" o "sujeto" a ser tratado por el método de esta descripción puede significar un sujeto humano o no humano.

20 Una "cantidad eficaz" de un compuesto sujeto, con respecto a un método de tratamiento, se refiere a una cantidad del agente terapéutico en una preparación que, cuando se aplica como parte de un régimen de dosificación deseado, proporciona un beneficio de acuerdo con los estándares clínicamente aceptables para el tratamiento. o profilaxis de un trastorno particular.

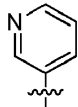
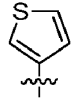

25 La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a ejemplos específicos, pero no taxativos que describen composiciones y métodos de uso específicos. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada de procedimientos, composiciones y métodos específicos se incluye únicamente con el propósito de ejemplificar la presente invención. No debe entenderse de ninguna manera como una restricción a la descripción amplia del concepto inventivo como se estableció anteriormente.

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Síntesis de P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41

35 La ruta sintética utilizada para preparar P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41 se muestra en la Figura 1. En primer lugar, se esterificó ácido 3-hidroxicinámico para producir el éster (1), que luego se hidrogenó para dar propionato de etilo (2) y se trató con bromo para proporcionar bromuro de arilo (3). Una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre bromuro de arilo (3) y ácido 3-benciloxifenilborónico produjo bifenilo (4), que posteriormente se sometió a una reacción de aminólisis con amoníaco para producir la amida (5). La reacción del compuesto 5 con *N*-feniltriflamida proporcionó triflato de arilo (6), que posteriormente se trató con tioanisol/TFA para producir triflato de arilo (7).

Una serie de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki entre triflato de arilo (7) y ácidos/ésteres arilborónicos apropiados produjeron P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41. Los resultados de las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki entre triflato de arilo (7) y ácidos/ésteres borónicos apropiados se resumen en la Tabla 1.

N.º de compuesto	R ¹	Rendimiento aislado (%)
P5		21
P8		50
P11		58

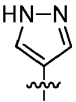
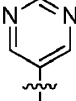
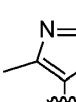
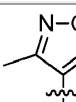
N.º de compuesto	R ¹	Rendimiento aislado (%)
P22		26
P26		20
P40		26
P41		33

Tabla 1: Reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki de triflato de arilo (7) con ácidos/ésteres borónicos apropiados para producir P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41.

Para sintetizar P40, era necesario preparar el éster borónico de tiazol pinacol (9) necesario. Por tanto, se bromó 2,4-dimetiltiazol para producir 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (8), que a su vez se metalizó y trató con éster isopropoxibórico de pinacol para formar éster borónico de tiazol pinacol 9 (Figura 2).

Producción de 3-(3-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (1)

A una solución agitada de ácido (E)-3-(3-hidroxifenil)acrílico (60,70 g, 370,0 mmol) en etanol (600 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. El etanol se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró hasta sequedad. Después, el aceite caliente se trituró con diclorometano y heptano. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar 3-(3-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (1) (62,77 g, 88 %) como un sólido beige. mp 63,8 - 65,2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 1H, ³J_{trans} 16 Hz), 7,35 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, J 7,6 Hz), 7,14 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,51 (d, 1 H, ³J_{trans} 16 Hz), 5,97 (br s, 1 H), 4,38 (q, 2 H, J 7,1 Hz), 1,44 (t, 3H, J 7,1 Hz).

Producción de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (2)

3-(3-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (1) (62,62 g, 326,0 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (50 % en peso de agua) en etanol (260 ml) se agitó en un autoclave a 965,3 kPa (140 psi) de hidrógeno durante 1 hora, en 3 lotes. Los 3 lotes se combinaron, se filtraron a través de Celite y se lavaron minuciosamente con etanol. El filtrado se concentró para dar 3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (2) como un aceite tostado pálido (63,23 g, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (m, 1 H), 6,92 (br s, 1 H), 6,85 - 6,80 (m, 3 H), 4,24 (q, 2 H, J 7,1 Hz), 3,00 (t, 2H, J 7,5 Hz), 2,72 (t, 2H, J 7,5 Hz), 1,34 (t, 3H, J 7,1 Hz).

Producción de 3-(2-bromo-5-hidroxifenil)propanoato de etilo (3)

A una mezcla vigorosamente agitada de 3-(3-hidroxifenil)propanoato (2) (50,0 g, 0,258 mol) y carbonato de calcio (33,5 g, 0,335 mol) en DCM seco (500 ml) se añadió lentamente bromo (13,25 ml, 0,258 mol) durante un período de 2 horas. Se añadió metabisulfito de sodio (12,5 g, 65,79 mmol) en agua (60 ml). Después, la mezcla de reacción se secó, se filtró y se concentró para dar 3-(2-bromo-5-hidroxifenil)propanoato de etilo (3) como un aceite tostado pálido (69,27 g, 98 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 1H, J 8,6 Hz), 6,75 (d, 1 H, J 3,0 Hz), 6,58 (dd, 1H, J 8,6, 3,0 Hz), 6,28 (s, 1 H), 4,12 (q, 2 H, J 7,2 Hz), 2,96 (t, 2H, J 7,5 Hz), 2,62 (t, 3H, J 7,5 Hz), 1,22 (q, 3H, J 7,2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174,2, 155,6, 140,6, 133,6, 117,5, 115,6, 114,3, 61,3, 34,3, 31,5, 14,2, EIMS: m/z Encontrado: M⁺ 272,0028, C₁₁H₁₃BrO₃ requiere 272,0043. ¹H NMR EIMS: m/z 272 (M⁺, 5 %), 193 (86), 165 (100).

Producción de 3-(3'-benciloxi-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (4)

Una solución de 3-(2-bromo-5-hidroxifenil)propanoato de etilo (3) (35,0 g, 128,0 mmol) en dimetoxietano (650 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosina)paladio(0) (3,50 g, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (200 ml, 0,40 mmol), seguida de ácido 3-benciloxifenilborónico (35,0 g, 154,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar el producto en bruto como un aceite de color

tostado. El material bruto se absorbió previamente en Celite y luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de DCM en heptano (50-100 % de DCM) y luego con un gradiente de acetato de etilo en DCM (2-6 % de acetato de etilo) para dar, después de la concentración, el material como un aceite amarillo (47,6 g, 99 %). Este se recrystalizó en DCM y heptano para dar 3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (4) como un sólido amarillo pálido (38,47 g, 80 %) en 3 cultivos; mp 85,7 - 87,2 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,33 - 7,24 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H, J 8,2 Hz), 6,94 (m, 1 H), 6,87 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H, 2,6 Hz), 6,70 (dd, 1 H, 8,2, 2,6 Hz), 5,43 (br s, 1 H), 5,07 (s, 2H), 4,06 (q, 2H, J 7,1 Hz), 2,86 (t, 2H, J 8,1 Hz), 2,39 (t, 2H, J 8,1 Hz), 1,18 (t, 3H, J 7,1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173,7, 158,7, 155,4, 142,9, 139,5, 137,2, 134,4, 131,5, 129,4, 128,8, 128,1, 127,7, 122,4, 116,1, 115,9, 113,6, 113,5, 70,2, 60,8, 35,5, 28,6, 14,3. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 376,1658, C₂₄H₂₄O₄ requiere 376,1669. EIMS: *m/z* 376 (M⁺, 24 %), 91 (100).

Producción de 3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (5)

3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il) propanoato de etilo (4) (30,0 g, 79,80 mmol), metanol (150 ml) y amoniaco acuoso al 30 % (450 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido resultante se recogió mediante filtración. El material en bruto se recrystalizó en DCM y heptano para dar 3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (5) como placas cuadradas incoloras (12,8 g, 46 %); mp 119,5 - 120,5 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s br, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (t, 2H, J 7,1 Hz), 7,31 (q, 2H, J 7,6 Hz), 7,23 (br s, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,87 (m, 1 H), 6,83 (d, 1 H, J 7,6 Hz), 6,73 (s br, 1 H), 6,71 (día, 1 H, J 2,4 Hz), 6,64 (dd, 1 H, J 8,2, 2,5 Hz), 5,12 (s, 2 H), 2,67 (t, 2 H, J 7,7 Hz), 2,21 (t, 2H, J 7,7 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,4, 158,7, 155,9, 143,0, 139,3, 137,2, 133,9, 131,6, 129,5, 128,8, 128,2, 127,7, 122,3, 116,3, 116,2, 113,8, 113,6, 70,2, 36,8, 29,2. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 347,1515, C₂₂H₂₁NO₃ requiere 347,1516. EIMS: *m/z* 347 (M⁺, 19 %), 91 (100).

Producción de trifluorometansulfonato de 2-(3-Amino-3-oxopropil)-3'-(benciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-ilo (6)

A una mezcla de 3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (5) (8,0 g, 21,0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió *N*-feniltriflamida (8,21 g, 23,0 mmol), seguida de trietilamina (3,2 ml, 23,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua (2x) y salmuera, luego se concentró para dar un aceite de color tostado. El aceite en bruto se preabsorbió en Celite, luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de acetato de etilo en DCM (0 - 25 % de acetato de etilo). Se combinaron fracciones similares y se recrystalizaron en DCM y heptano para dar trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-(benciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-ilo (6) como agujas incoloras (10,73 g, 65 %); mp 104,0 - 106,0 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,27 (m, 6 H), 7,23 (d, 1 H, J 8,2 Hz), 7,17 (d, 1 H, J 2,6 Hz), 7,11 (dd, 1H, J 8,4, 2,6 Hz), 6,98 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 5,57 (br s, 1 H), 5,16 (br s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 2,89 (t, 2 H, J 7,9 Hz), 2,21 (t, 2H, J 7,9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173,9, 158,9, 148,9, 142,2, 141,2 (dos señales coincidentes), 136,9, 132,0, 129,8, 128,8, 128,3, 127,7, 122,0, 121,8, 119,2, 118,9 (d, J 320,6 Hz) 115,8, 114,4, 70,2, 36,3, 28,8. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 479,1004, C₂₃H₂₀F₃NO₅³²S requiere 479,1009. EIMS: *m/z* 479 (M⁺, 7 %), 91 (100).

Producción de trifluorometansulfonato de 2-(3-Amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7)

El trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-(benciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-ilo (6) (10,29 g, 22,0 mmol) y tioanisol (5,05 ml, 43,0 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en un matraz con tapón durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se vertió sobre agua helada y se transfirió a un embudo de separación. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se absorbió previamente en Celite, luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de DCM en heptano (50, 75 y 100 % de DCM) seguido de un gradiente de metanol en DCM (1 - 5 % de metanol). Las fracciones que contenían material limpio se combinaron y concentraron, luego se recrystalizaron en metanol y 1,2-dicloroetano para dar trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) como agujas incoloras (6,19 g, 74 %); mp 126,2 - 127,3 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 4H), 6,86 - 6,66 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, J 8,1 Hz), 2,28 (t, 2H, J 8,1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,0, 157,3, 148,3, 142,2, 141,9, 140,7, 131,7, 129,5, 121,4, 119,6, 118,8, 116,7, 115,8, 114,6, 35,5, 28,0. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 389,0533, C₁₆H₁₄F₃NO₂³²S requiere 389,0539. EIMS: *m/z* 389 (M⁺, 32 %), 211 (60), 197 (100).

Producción de 3-(3'-Hidroxi-4-(piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P5)

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (0,50 g, 1,29 mmol), ácido piridin-3-borónico (0,20 g, 1,60 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (3,0 ml, 3,0 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un recipiente sellado a 85 °C hasta que se consumió todo el material de partida triflato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se repartió entre ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se comprobó mediante TLC y se encontró que contenía muy poco producto deseado y se desechó. La capa acuosa se basificó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron hasta sequedad para dar un sólido crema (260 mg). El material bruto se absorbió previamente en Celite, luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0 - 10 % de metanol). Las fracciones que contenían material limpio se combinaron y recrystalizaron en DCM y metanol para dar 3-(3'-hidroxi-4-(piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida

(P5) como un sólido incoloro (0,09 g, 21 %); mp 196-198 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1 H), 8,92 (m, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,59 (dd, 1 H, *J* 2,0, 7,9 Hz), 7,50 (m, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 6,78 (m, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 157,1, 148,4, 147,6, 141,9, 141,3, 139,4, 136,0, 135,4, 134,0, 130,4, 129,3, 127,4, 124,3, 123,8, 119,6, 115,8, 114,1, 36,1, 28,1. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 318,1358, C₂₀H₁₈N₂O₂ requiere 318,1363. EIMS: *m/z* 318 (M⁺, 92 %), 273 (38), 259 (100). Pureza por HPLC (40 % ACN / H₂O, 264 nm): 98,90 %.

Producción de 3-(3'-Hidroxi-4-(tiofen-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P8)

Preparado de acuerdo con el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (0,32 g, 0,82 mmol), ácido tiofeno-3-borónico (0,132 g, 1,03 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,056 g, 0,05 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (2,0 ml, 2,0 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0 - 5 % de metanol). Las fracciones que contenían material limpio se combinaron y recrystalizaron en DCM y metanol para dar 3-(3'-hidroxi-4-(tiofen-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il) propanamida (P8) como un sólido beige (0,13 g, 50 %); mp 211 - 212 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 1 H), 7,68 - 7,63 (m, 2 H), 7,59 - 7,54 (m, 2 H), 7,27 - 7,19 (m, 2 H), 7,16 (d, 1 H), *J* 7,9 Hz), 6,80 - 6,68 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 2,30 (t, 2H, *J* 7,9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 157,1, 142,2, 141,3, 140,2, 139,0, 134,2, 130,1, 129,3, 127,0, 126,6, 126,2, 123,7, 120,8, 119,7, 115,8, 113,9, 36,2, 28,2. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 323,0964, C₁₉H₁₇NO₂³²S requiere 323,0975. EIMS: *m/z* 323 (M⁺, 100 %), 305 (36), 277 (53), 264 (64). Pureza por HPLC (40 % ACN / H₂O, 274 nm): 99,78 %.

Producción de 3-(4-(Furan-3-il)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P11)

Preparada según el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (0,50 g, 1,29 mmol), ácido furan-3-borónico (0,18 g, 1,60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,09 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (2,5 ml, 2,50 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0-10 % de metanol) y luego se recrystalizó en DCM y metanol para dar 3-(4-(furan-3-il)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P11) como barras de color beige (0,23 g, 58 %); mp 191-192 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 6,99 - 6,94 (m, 1 H), 6,80 - 6,67 (m, 4 H), 2,79 (t, 2 H, *J* 8,3 Hz), 2,29 (t, 2H, *J* 8,3 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 157,1, 144,3, 142,2, 140,1, 139,2, 139,0, 130,9, 130,0, 129,2, 126,0, 125,6, 123,1, 119,6, 115,8, 113,9, 108,7, 36,1, 28,1. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 307,1204, C₁₉H₁₇NO₃ requiere 307,1203. EIMS: *m/z* 307 (M⁺, 100 %), 248 (50). Pureza por HPLC (40 % ACN / H₂O, 265 nm): 99,33 %.

Producción de 3-(3'-hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P22)

Preparado de acuerdo con el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (0,50 g, 1,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,47 g, 1,61 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,09 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (3,0 ml, 3,00 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0 - 20 % de metanol). El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía radial con elución con un gradiente de acetato de etilo en DCM (50-100 % de acetato de etilo) y luego un gradiente de metanol en acetato de etilo (1-5 % de metanol) para dar 3-(3'-hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P22) en forma de cristales beige (0,10 g, 26 %); mp 161,5 - 163,2 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,13 (s br, 1 H), 7,99 (s br, 1 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 1 H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 6,79 - 6,67 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H, *J* 7,9 Hz), 2,29 (t, 2H, *J* 7,9 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,6, 157,1, 142,4, 139,0, 138,9, 136,3, 131,9, 130,1, 129,2, 125,5 (dos señales coincidentes), 122,8, 121,0, 119,7, 115,9, 113,8, 36,2, 28,2. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 307,1314 C₁₈H₁₇N₃O₂ requiere 307,1315. EIMS: *m/z* 307 (M⁺, 100 %), 248 (57). Pureza por HPLC (35 % ACN / 0,1 % TFA, 270 nm): 99,08 %.

Producción de 3-(3'-hidroxi-4-(pirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P26)

Preparado de acuerdo con el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (1,00 g, 2,58 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,40 g, 3,20 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,20 g, 0,18 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (6,0 ml, 6,00 mmol) en tolueno (20 ml) y etanol (4 ml). El material bruto se purificó mediante cromatografía (DCVC) (x 2) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0 - 7,5 % de metanol) y luego se recrystalizó en metanol para dar 3-(3'-hidroxi-4-(pirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P26) como un sólido de color limón pálido (0,17 g, 20 %); mp 191,9 - 193,5 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,25 (s br, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 4H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,37 - 2,13 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 157,24, 157,18, 154,7 (dos señales coincidentes), 142,1, 141,7, 139,6, 133,1, 132,7, 130,5, 129,3, 127,4, 124,4, 119,6, 115,8, 114,2, 36,0, 28,1. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 319,1310, C₁₉H₁₇N₃O₂ requiere 319,1315. EIMS: *m/z* 319 (M⁺, 70 %), 274 (48), 260 (100). Pureza por HPLC (40 % ACN / H₂O, 265 nm): 99,87 %.

Producción de 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (8)

A una mezcla vigorosamente agitada de 2,4-dimetiltiazol (23,37 g, 0,207 mol) y carbonato de calcio (26,90 g 270 mmol) en DCM (200 ml) se añadió lentamente una solución de bromo (11,10 ml, 217 mmol) en DCM (100 ml). La reacción se comprobó después de 3 horas mediante TLC (DCM) y no se completó. Se requirieron otras dos porciones de bromo (2 x 3,00 ml, 117,10 mmol) en DCM (2 x 20 ml) para que la reacción se completara. Se añadió lentamente metabisulfito de sodio (16,0 g, 84,17 mmol) en agua (60 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió más agua y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de carbonato de sodio 1 M (2x) y agua y se concentraron para dar 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (8) como un aceite tostado pálido (38,40 g, 97 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Producción de 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (9)

Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (8) (5,00 g, 26,0 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,24 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) a un matraz que contenía virutas de magnesio. (0,65 g, 26,8 mmol) durante un período de una hora. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se transfirió a un embudo de goteo a través de una cánula en un segundo matraz de reacción. A continuación, se añadió gota a gota el reactivo de Grignard a una solución de isopropilpinacolborato (5,30 ml, 26,00 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta ~10 °C y luego se añadió lentamente ácido acético (1,03 ml, 25,50 mmol) de modo que la mezcla de reacción estuviera a pH 7. El solvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, luego se añadió acetato de etilo y también se eliminó mediante evaporación rotatoria. El aceite en bruto se pre-absorbió en Celite y luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de acetato de etilo en heptano (0 - 30 % de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y concentraron para dar 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (9) como un aceite de color amarillo pálido que se solidificó (1,65 g, 26 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,63 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 1,26 (s, 12 H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,4, 163,2, 84,1, 24,9, 19,1, 17,6 (no se observó una señal). EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 239,1143, C₁₁H₁₈NO₂¹¹B³²S requiere 239,1146. EIMS: *m/z* 239 (M⁺, 66 %), 224 (45), 182 (37), 139 (53), 71 (100).

Producción de 3-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P40)

Preparada según el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo (7) (1,00 g, 2,58 mmol), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,76 g, 3,20 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,24 g, 0,21 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (6,0 ml, 6,00 mmol) en tolueno (20 ml) y etanol (4 ml). El material en bruto se purificó por cromatografía (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en diclorometano (0-5 % de metanol) y luego se recristalizó en metanol para dar 3-(4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P40) como cristales amarillos (0,23 g, 26 %); mp 196,6 - 199,4 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,32 - 7,19 (m, 4 H), 6,81 - 6,69 (m, 4 H), 2,80 (t, 2 H, J 7,8 Hz), 2,63 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,27 (t, 2 H, J 7,8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 162,5, 157,2, 146,7, 141,8, 140,8, 139,2, 130,7, 130,4, 130,1, 129,3, 129,1, 126,2, 119,6, 115,8, 114,1, 35,9, 27,9, 18,7, 16,0. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 352,1230, C₂₀H₂₀N₂O₂³²S requiere 352,1240. EIMS: *m/z* 352 (M⁺, 100 %), 334 (41), 293 (35). Pureza por HPLC (35 % ACN / 0,1 % TFA, 256 nm): 98,64 %.

Producción de 3-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P41)

Preparada según el método de P5 a partir de trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il (7) (0,50 g, 1,29 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,23 g, 1,60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,09 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 M) (2,5 ml, 2,50 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (2 ml). El material bruto se purificó mediante cromatografía (DCVC) con elución con un gradiente de metanol en DCM (0-5 % de metanol) y luego se recristalizó en DCM y metanol para dar 3-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P41) como un sólido de color limón pálido (0,15 g, 33 %); mp 203 - 204 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1 H), 7,32 - 7,30 (m, 1 H), 7,28 - 7,20 (m, 4 H), 6,81 - 6,70 (m, 4 H), 2,52 - 2,49 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,32 - 2,25 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 165,1, 158,2, 157,1, 142,0, 140,5, 139,0, 130,0, 129,3, 129,2, 128,8, 126,2, 119,6, 115,8, 115,7, 114,0, 35,9, 27,9, 11,4, 10,6. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 336,1459, C₁₉H₁₇N₃O₂ requiere 336,1468. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 336,1459, C₂₀H₂₀N₂O₃ requiere 336,1468. EIMS: *m/z* 336 (M⁺, 86 %), 292 (100). Pureza por HPLC (40 % ACN / H₂O, 275 nm): 97,36 %.

Ejemplo 2: Síntesis de P9

La ruta sintética utilizada para preparar P5, P8, P11, P22, P26, P40 y P41 se muestra en la Figura 3. Brevemente, el éster de triflato de arilo (11) se preparó a partir del éster de bifenilo (4) por reacción con *N*-feniltriflamida para generar triflato de arilo protegido (10), seguido de tratamiento con tioanisol/TFA. Una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el éster de triflato de arilo (11) y el pirrol proporcionó el compuesto de terarilo deseado (12), que se sometió a aminólisis para producir P9.

Producción de 3-(3'-(benciloxi)-4-(((trifluorometil) sulfonil) oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (10)

Preparado según el método utilizado para generar el compuesto 6; a partir de 3-(3'-(benciloxi)-4-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (4) (8,0 g, 21,00 mmol), *N*-feniltriflamida (8,21 g, 23,00 mmol) y trietilamina (3,2 ml, 23,00 mmol) en (100 ml). El material en bruto se purificó pasándolo a través de un lecho corto de gel de sílice, con elución para dar
 5 3-(3'-(benciloxi)-4-(((trifluorometil) sulfonil) oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il) propanoato de etilo (10) como un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo) con suficiente pureza para ser utilizado en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 - 7,23 (m, 7H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), *J* 7,2 Hz), 2,90 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 2,39 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 1,18 (t, 3H, *J* 7,2 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,6, 158,9, 148,9, 142,4, 141,2, 141,1, 137,0, 132,0, 129,8, 128,8, 128,3, 127,7, 123,7, 121,9, 121,8, 119,1, 115,8, 114,4, 70,3,
 10 60,8, 34,9, 28,4, 14,3. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 508,1160, C₂₅H₂₃F₃O₆³²S requiere 508,1162. EIMS: *m/z* 508 (M⁺, 10%), 91 (100).

Producción de 3-(3'-hidroxi-4-(((trifluorometil) sulfonil) oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (11)

Preparado según el método utilizado para generar el compuesto 7; a partir de 3-(3'-(benciloxi)-4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (10) (10,67 g, 21,0 mmol) y tioanisol (5 ml, 42,62 mmol) en TFA (10 ml). El material bruto se absorbió previamente en Celite, luego se cromatografió (DCVC) con elución con un gradiente de DCM en heptano (50-100 % de DCM), seguido de recristalización en DCM y heptano para dar 3-(3'-hidroxi-4)-
 15 (((trifluorometil) sulfonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (11) como prismas incoloros (4,84 g, 55%); mp 90,8 - 91,9 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 7,19 - 7,11 (m, 2 H), 6,87 - 6,78 (m, 2 H), 6,76 - 6,73 (m, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 4,07 (q, 2 H), *J* 7,2 Hz), 2,95 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 2,44 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 1,19 (t, 3H, *J* 7,2 Hz). ¹³C
 20 NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,0, 155,9, 148,9, 142,2, 141,3, 140,9, 132,0, 130,0, 121,8, 121,6, 119,0 (q, *J* = 321,2 Hz) 119,2, 116,2, 115,0, 61,1, 35,1, 28,5, 14,3. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 418,0690, C₁₈H₁₇F₃O₆³²S requiere 418,0692. EIMS: *m/z* 418 (M⁺, 100%), 373 (38), 211 (61), 197 (82).

Producción de 3-(3'-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (12)

Se desgasificó un vial de μW secado al horno (2-5 ml) que contenía 1,4-dioxano (4,5 ml) durante 10 minutos, después
 25 de lo cual se desgasificó el Pd₂(dba)₃ (0,07 mmol, 66 mg), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) (0,07 mmol, 28 mg) y K₃correas₄ (1,1 mmol, 228 mg) y se dejó agitar durante 20 minutos. Luego se añadió 3-(3'-hidroxi-4-(((trifluorometil) sulfonil) oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (11) (300 mg, 0,72 mmol) y pirrol (4,30 mmol, 298 μl), el vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se filtró a través de una pequeña columna de sílice, con elución con acetato de etilo:PE 3:7. Después de la
 30 evaporación del solvente, el residuo se purificó por DCVC con elución con acetato de etilo:PE 5:95 → acetato de etilo:PE 1:4 para producir 3-(3'-hidroxi-4-(1-*H*-pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (12) como un aceite amarillo (159 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*re*₄) δ 7,39 (m, 1 H), 7,36 (dd, 1 H, *J* 8,4, 2,4 Hz), 7,30 - 7,18 (m, 4H), 6,84 - 6,72 (m, 3H), 6,28 (m, 2H), 4,02 (q, 2H, *J* 7,1 Hz), 2,97 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 1,14 (t, 3 H, *J* 7,1 Hz). ¹³C
 35 NMR (100 MHz, MeOH-*re*₄) δ 174,7, 158,6, 143,7, 141,4, 140,9, 140,8, 132,4, 130,6, 121,8, 121,6, 120,1, 118,9, 117,3, 117,1, 111,5, 61,7, 36,2, 29,8, 14,6. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 335,1510, C₂₁H₂₁NO₃ requiere 335,1516. EIMS: *m/z* 335 (M⁺, 100%).

Producción de 3-(3'-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P9)

Se disolvió 3-(3'-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (12) (145 mg, 0,43 mmol) en metanol (4 ml), a lo que se le añadió amoniaco acuoso al 30 % (2,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 16 h.
 40 Luego se añadió amoniaco adicional (1 ml), seguido de una adición adicional (1 ml) después de 24 h. La agitación continua durante 16 h más fue seguida de la adición de acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se repartió, la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol caliente, se añadió carbón decolorante y la reacción se filtró a través de un papel de filtro caliente para proporcionar una solución transparente. Después de un tiempo, se formó un sólido que se recogió y se lavó con metanol frío para producir 3-(3'-hidroxi-4-(1H-
 45 pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (P9) como cristales blancos (81 mg, 61%); mp 221 - 224 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s br, 1H); 7,50 (m, 1 H), 7,42 (dd, 1 H, *J* 2,4, 8,4 Hz), 7,36 (m, 2 H), 7,25 - 7,19 (m, 3 H), 6,79 - 6,69 (m, 4 H), 6,28 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 157,1, 141,7, 140,1, 139,0, 138,5, 130,7, 129,3, 119,7 (dos señales coincidentes), 118,9, 116,9, 115,9, 114,0, 110,4, 35,9, 28,2. EIMS: *m/z* Encontrado: M⁺ 306,1355, C₁₉H₁₈N₂O₂ requiere 306,1363. EIMS: *m/z* 306 (M⁺, 28%), 288 (100). Pureza por HPLC (35 % ACN / 0,1 % TFA, 270 nm): 99,33 %.

Ejemplo 3: Síntesis del intermedio (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometano sulfonato-bifenil-2-il] prop-2-enamida

La ruta sintética utilizada para preparar el intermedio (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometanosulfonato-bifenil-2-il] prop-2-enamida se muestra en la Figura 4.

Preparación de ácido (2E)-3-(2-bromo-5-hidroxi-fenil)prop-2-enoico

55 Se añadió piperidina (1,47 ml) a una mezcla de 4-bromo-3-formil-fenol (25,0 g, 0,124 mol) y ácido malónico (15,53 g, 0,149 mol) en piridina (150 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió brevemente antes de añadir ácido clorhídrico (2 M, 500 ml) y se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado (33 %,

aproximadamente 50-100 ml). La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 10 °C y el sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con ácido clorhídrico (2 M, 60 ml) y se secó al vacío durante 18 h. Este material en bruto contenía agua y clorhidrato de piridina como lo indica ¹H NMR y se recogió en acetato de etilo (1,3 l) y se lavó con ácido clorhídrico (2 M, 2 x 750 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un polvo gris (23,63 g, 0,0972 mol, 78 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,62 (s br, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 7,76 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 6,80 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H) 6,41 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,9 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 242,9, [M-H]⁻ = 242,0. Ca 2-5 % molar de impurezas desconocidas según lo indicado por análisis de ¹H NMR.

10 Preparación de (2E)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil) prop-2-enamida

Se añadió cloruro de oxalilo (16 ml, 0,19 mol) durante 10 min a una suspensión de ácido (2E)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enoico (23,50 g, 0,0967 mol) en diclorometano (200 ml) y dimetilformamida (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió más cloruro de oxalilo (16 ml, 0,19 mol) y se calentó a reflujo durante 5 h y luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar el intermedio de cloruro de ácido en bruto.

El cloruro de ácido en bruto se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se vertió en una solución de amoníaco acuoso (28 %, 68 ml, 1,12 mol) en 1,4-dioxano (200 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 min antes de diluir la mezcla de reacción con agua (500 ml). La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar un sólido gris. El sólido gris se suspendió en ácido clorhídrico (1 M, 200 ml) y se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 60 ml) y agua (60 ml) y luego se secó en el evaporador rotatorio (70 °C) durante 45 min y luego a alto vacío durante 4 h para dar el compuesto del título en bruto (30,51 g) como un polvo gris que contenía una impureza desconocida como se indica por análisis de ¹H NMR. Una porción de este material (29,6 g) se agitó en acetato de etilo (500 ml) y se filtró, se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (200 ml). Los filtrados se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título como un polvo marrón claro (21,73 g, 98 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1 H) 7,63 (br s., 1 H) 7,59 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H) 7,23 (br. S., 1 H) 7,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 95,3 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 244,1, [M + Na]⁺ = 264,0.

25 Preparación de (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-hidroxibifenil-2-il]prop-2-enamida

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de (2E)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enamida (10,00 g, 41,31 mmol), ácido 3-benciloxifenilborónico (12,22 g, 53,58 mmol) y carbonato de potasio (17,34 g, 0,125 mol) en una mezcla de agua (60 ml), tolueno (160 ml) y etanol (100 ml) durante 10 min antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,21 g, 10,5 mmol) y calentar la mezcla a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió brevemente, se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (2 M, aproximadamente 400 ml, pH: 0-1) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-100 %) para dar el compuesto del título como una espuma sólida marrón (14,37 g, 101 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (s, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 4 H) 7,29 - 7,38 (m, 4 H) 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 2 H) 6,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 6,49 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 88,2 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 346,2, [M-H]⁻ = 344,1. Ca 11 % en peso de acetato de etilo y 14 % molar de una impureza desconocida según lo indicado por análisis de ¹H NMR.

40 Preparación de (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometanosulfonato-bifenil-2-il]prop-2-enamida

Se añadió *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (16,35 g, 45,77 mmol) en porciones durante 1 min a una solución de (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-hidroxibifenil-2-il]prop-2-enamida (14,27 g, 41,33 mmol) y carbonato de potasio (11,63 g, 84,15 mmol) en acetonitrilo (200 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 1 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-100 %) para dar el compuesto del título como una espuma sólida de color marrón claro (15,95 g, 81 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 3 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 3 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,21 (br s., 1 H) 7,11 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H) 5,15 (s, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 95,0 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 478,1. Impurezas menores como lo indica el análisis de ¹H NMR.

Ejemplo 4: Síntesis de intermedios de P3, P46, P47, P48, P49 y P50

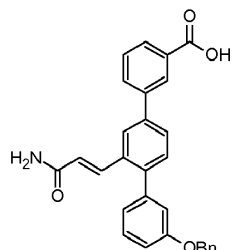
La ruta sintética utilizada para preparar intermedios de P3, P46, P47, P48, P49 y P50 se muestra en la Figura 5.

55 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de (2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometanosulfonato-bifenil-2-il]prop-2-enamida (1 equiv.), un ácido fenilborónico (1,3 equiv.) y carbonato de potasio (3 equiv.) en una mezcla de agua (3 ml), tolueno (8 ml) y etanol (5 ml) durante 5 min antes de agregar tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equiv.) y calentar a 80 °C-90 °C en un vial sellado o a reflujo con un condensador en atmósfera de nitrógeno hasta que no hubiera más

(2E)-3-[3'-(benciloxi)-4-trifluorometanosulfonato-bifenil-2-il]prop-2-enamida por TLC, LCMS y/o HPLC. Las mezclas de reacción se enfriaron y se adsorbieron sobre sílice antes de purificar por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-100 %) para dar los compuestos deseados brutos. Se requirió una purificación adicional para algunos compuestos y se describe a continuación.

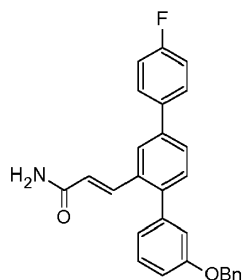
5 Los siguientes compuestos se prepararon mediante este procedimiento:

Ácido 3'-[(1E)-3-Amino-3-oxoprop-1-en-1-il]-3"-benciloxi-1,1':4',1"-terfenil-3-carboxílico



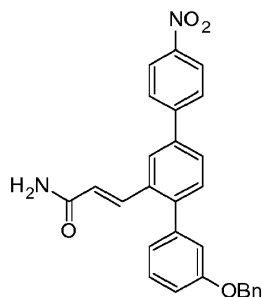
El compuesto del título en bruto (243 mg) contenía óxido de trifenilfosfina por análisis de HPLC y LCMS. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/diclorometano al 50-100 %, seguido de un gradiente de metanol/diclorometano al 0-20 %) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (112 mg, 16 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (br. s., 1 H) 8,26 (t, *J*= 1,56 Hz, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 3 H) 7,79 (dd, *J*= 8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,65 (t, *J*= 7,83 Hz, 1 H) 7,53 (br s., 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 7 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,14 (br s., 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 6,77 (d, *J*= 15,65 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 94,5 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 450,1, [M + Na]⁺ = 472,1. Ca 2 % en peso de acetato de etilo y otras impurezas menores por análisis de ¹H NMR.

(2E)-3-(3-benciloxi-4"-fluoro-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida

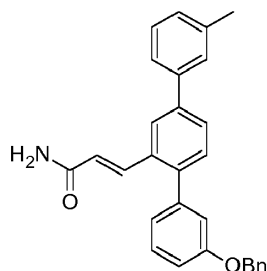


Espuma sólida de color blanquecino (215 mg, 32 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J*= 1,2 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*= 8,6, 5,5 Hz, 2 H) 7,72 (dd, *J*= 7,8, 6,57 Hz, 1 H) 7,28 - 7,53 (m, 11 H) 7,13 (br s., 1 H) 7,09 (dd, *J*= 8,2, 2,0 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,92 (d, *J*= 7,4 Hz, 1 H) 6,75 (día, *J*= 16,0 Hz, 1 H) 5,12 - 5,20 (m, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 83,7 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 424,2, [M + Na]⁺ = 446,2. Ca 3 % de acetato de etilo y 10 % molar de otras impurezas desconocidas por análisis de ¹H NMR.

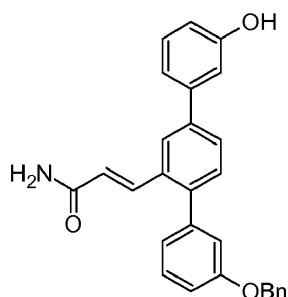
(2E)-3-(3-benciloxi-4"-nitro-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida



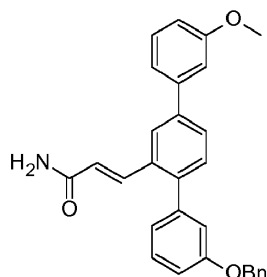
El compuesto del título en bruto contenía óxido de trifenilfosfina y (2E)-3-[3'-(benciloxi)bifenil-2-il]prop-2-enamida mediante análisis de HPLC y LCMS. La purificación adicional mediante dos separaciones cromatográficas ultrarrápidas (sílice, gradiente de 50-100 % de acetato de etilo/diclorometano) dio el compuesto del título como un polvo amarillo (158 mg, 22 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, *J*= 8,6 Hz, 2 H) 8,07 (m, *J*= 8,6 Hz, 3 H) 7,87 (dd, *J*= 8,0, 1,4 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 4 H) 7,41 (s, 3 H) 7,34 (s, 1 H) 7,15 (br s., 1 H) 7,11 (dd, *J*= 8,2, 1,96 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,94 (d, *J*= 7,4 Hz, 1 H) 6,77 (día, *J*= 15,6 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 95,9 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 452,3, [M + Na]⁺ = 473,2.

(2E)-3-(3-benciloxi-3"-metil-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida

- 5 Espuma sólida blanca (272 mg, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 4 H) 7,37 - 7,44 (m, 5 H) 7,33 (m, *J* = 7,0 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 7,13 (br s., 1 H) 7,09 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 6,75 (día, *J* = 15,7 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 2,41 (s, 3 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 97,7 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 420,3, [M + Na]⁺ = 442,3. Ca 4 % en peso de acetato de etilo e impurezas menores por análisis de ¹H NMR.

(2E)-3-(3-benciloxi-3"-hidroxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida

- 10 Espuma sólida blanquecina (485 mg, 66 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (br. s., 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 4 H) 7,39 - 7,46 (m, 4 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,06 - 7,22 (m, 4 H) 6,91 - 7,04 (m, 2 H) 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 89,3 % a 220 nm; LCMS 444,2 = [M + Na]⁺. Ca 7 % en peso de acetato de etilo y 16 % en moles de una impureza desconocida por análisis de ¹H NMR.

(2E)-3-(3-benciloxi-3"-metoxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida

- 20 El compuesto del título en bruto (456 mg, 68 %) contenía *(2E)-3-[3'-(benciloxi) bifeni-2-il]prop-2-enamida* y óxido de trifetilfosfina. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/diclorometano al 20-100 %) para dar el compuesto del título en bruto (361 mg) que contenía *(2E)-3-[3'-(benciloxi) bifeni-2-il]prop-2-enamida*. Se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (C₁₈, acetonitrilo al 30-90 % en agua (+ TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título como un sólido vítreo incoloro (218 mg, 32 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (s, 1 H) 7,74 (dd, *J* = 7,8; 1,2 Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 4 H) 7,37 - 7,44 (m, 5 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,12 (br s., 1 H) 7,09 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H) 6,75 (día, *J* = 15,7 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,4 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 436,3, [M + Na]⁺ = 458,3.

Ejemplo 5: Síntesis de P3, P46, P47, P48, P49 y P50

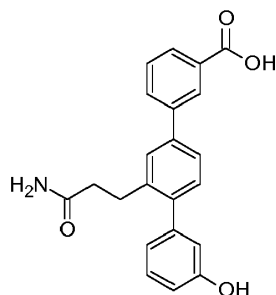
La ruta sintética utilizada para preparar P3, P46, P47, P48, P49 y P50 se muestra en la Figura 6.

- 30 Se añadió paladio sobre carbón activado (10 % p/p, 10 mg por 100 mg de derivado de benciloxiterfenilo) a una solución del derivado de benciloxiterfenilo (1 equiv.) en acetato de etilo o metanol (5 - 15 ml) y trietilamina (100 μL por 1 ml de acetato de etilo o metanol) y se colocó bajo un globo de hidrógeno y se calentó a reflujo hasta que la reacción se

completó mediante TLC, HPLC y/o LCMS. Los procedimientos de tratamiento y purificación fueron diferentes para cada compuesto y se describen a continuación.

Los siguientes compuestos se produjeron mediante este método.

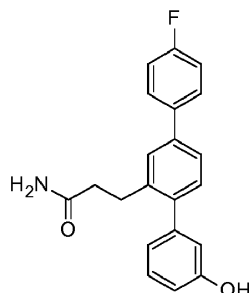
Ácido 3'-(3-amino-3-oxopropil)-3"-hidroxi-1,1':4',1"-terfenil-3-carboxílico (P47)



5

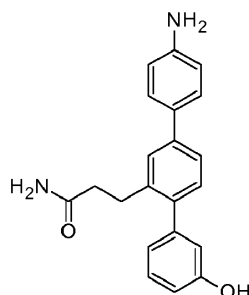
La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de celite, mediante lavado del lecho de celite con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 20 ml) a los filtrados y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el compuesto del título en forma en bruto. Este material se lavó con metanol:diclorometano (1:3, 3 x 0,5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino después de secar al vacío a 40 °C (41 mg, 47 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,95 (d, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 7,65 (br s., 1 H) 7,62 (t, *J*= 7,8 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*= 7,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 3 H) 6,77 (t, *J*= 8,6 Hz, 2 H) 6,72 (br s., 2 H) 2,84 (t, *J*= 8,0 Hz, 2 H) 2,31 (t, *J*= 8,6 Hz, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 97,4 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 362,2 [M + Na]⁺ = 384,2.

3-(4"-fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P3)



La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla resultante se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 15 ml) y acetato de etilo (15 ml) y se filtró a través de celite, con lavado del lecho de celite con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se añadió ácido clorhídrico adicional (2 M, 20 ml) a los filtrados y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo cristalizó mediante la adición de diclorometano (2 ml). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en bruto (75 mg) como un polvo blanquecino que se lavó con etanol (3 x 0,5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (30 mg, 37 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1 H) 7,73 (dd, *J*= 8,4, 5,7 Hz, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,50 (dd, *J*= 8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,31 (t, *J*= 8,8 Hz, 2 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 6,65 - 6,83 (m, 4 H) 2,82 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 2,30 (t, *J*= 8,0 Hz, 2 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 97,6 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 336,2, [M + Na]⁺ = 358,1.

3-(4"-amino-3-hidroxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P49)

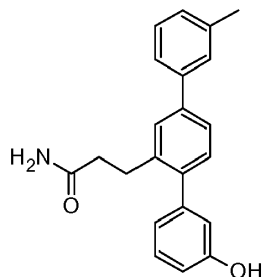


La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla resultante se diluyó con cloruro de amonio

(sat., 30 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de celite, con lavado del lecho de celite con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se separó la capa orgánica del filtrado y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un polvo blanquecino (67 mg). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 30-100 %) para dar el compuesto del título como un polvo blanco después de secar al vacío (41 mg, 37 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,38 (d, *J*= 8,6 Hz, 3 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,12 (d, *J*= 7,8 Hz, 1 H) 6,68 - 6,79 (m, 4 H) 6,65 (d, *J*= 8,2 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 2,79 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 2,28 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 100,0 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 333,2, [M + Na]⁺ = 355,2.

5

3-(3-hidroxi-3"-metil-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P46)

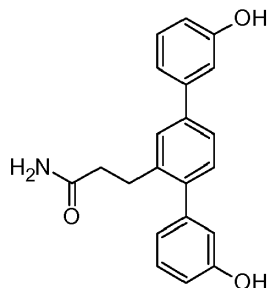


10

La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con éter dietílico de ácido clorhídrico (a pH 4-6), se añadió sílice y se concentró la mezcla. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 10-100 %) dio el compuesto deseado. Este material se molió hasta obtener un polvo fino y se secó al vacío durante 2 días para dar el compuesto del título como una espuma sólida blanca (109 mg, 55 %).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,43 - 7,55 (m, 3 H) 7,36 (t, *J*= 7,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,29 (m, 4 H) 6,64 - 6,84 (m, 4 H) 2,83 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,30 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,9 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 332,3 [M + H]⁺, [M + Na]⁺ = 354,2

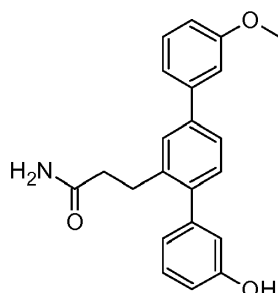
3-(3,3"-dihidroxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P48)



20 La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de celite, con lavado del lecho de celite con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 20 ml) y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (C18, acetonitrilo al 20-70 % en agua (+ TFA al 0,1 %)) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (24 mg, 15 %).

25 después de secar al vacío. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (br s., 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*= 7,8 Hz, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 4 H) 7,09 (d, *J*= 7,8 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 6,65 - 6,81 (m, 5 H) 2,81 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 2,29 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 96,8 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 334,2, [M + Na]⁺ = 356,1.

3-(3-hidroxi-3"-metoxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P50)



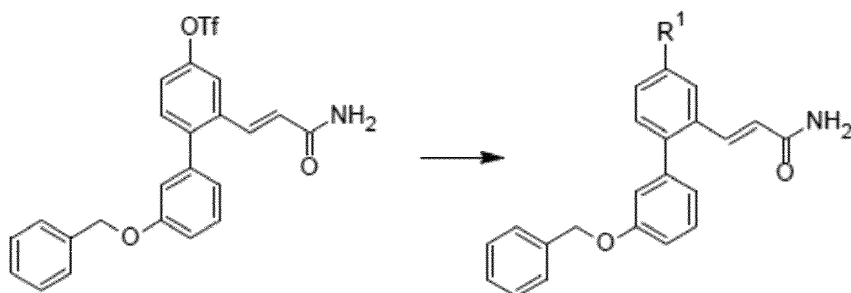
30 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 10 ml) y acetato

- de etilo (20 ml) y se filtró a través de celite, con lavado del lecho de celite con acetato de etilo (2 x 30 ml). El filtrado se diluyó con ácido clorhídrico (2 M, 25 ml) y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron, para dar un polvo blanco que se trituro y se secó adicionalmente al vacío para dar el compuesto del título como un polvo blanco (90 mg, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (br. s., 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,52 (dd, *J*= 7,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,39 (t, *J*= 7,8 Hz, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 5 H) 6,95 (dd, *J*= 8,0; 1,8 Hz, 1 H) 6,67 - 6,84 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 2,83 (t, *J*= 7,8 Hz, 2 H) 2,31 (t, *J*= 8,0 Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,4 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 348,2, [M + Na]⁺ = 370,2.

Ejemplo 6: Síntesis de P1, P6 y P33

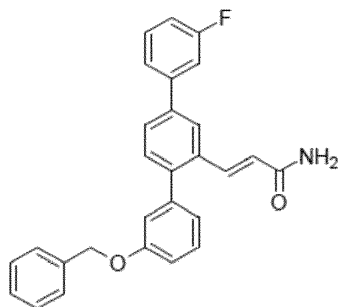
- 10 La ruta sintética utilizada para preparar P1, P6 y P33 se describe a continuación.

Procedimiento de acoplamiento A



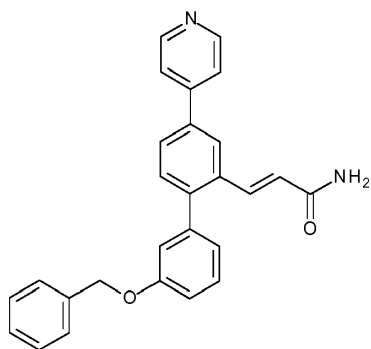
- 15 Se cargó un vial de microondas de 20 ml con una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-[(1*E*)-3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il]-3'-benciloxibifenil-4-ilo (1,0 eq.), ácido borónico (1,3 eq) y carbonato de potasio (3,0 eq.) en una solución de agua/etanol/tolueno (1:2:3 0,05 M). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 min, antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 % en moles) y la mezcla de reacción se selló y se colocó en un reactor de microondas durante 3 h a 110 °C. Tras el consumo del material de partida indicado por TLC y/o LCMS, la mezcla se enfrió, se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) para dar los siguientes compuestos.

- 20 (2*E*)-3-(3"-fluoro-3-benciloxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida



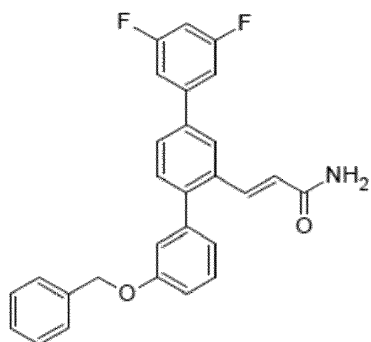
- 25 (2*E*)-3-(3"-fluoro-3-benciloxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)prop-2-enamida se obtuvo como un sólido blanquecino (0,300 g, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J*= 1,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*= 15,8 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*= 1,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,47 -7,44 (m, 3H), 7,44 -7,40 (m, 3H), 7,40 -7,37 (m, 2H), 7,36 -7,32 (m, 3H), 7,04 -7,00 (m, 1 H), 6,99 -6,97 (m, 1 H), 6,96 -6,93 (m, 1 H), 6,45 (d, *J*= 15,7 Hz, 1 H), 5,42 (s br, 2 H), 5,10 (s, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 424,2, [M + Na]⁺ = 446,1. Impurezas menores detectadas por ¹H NMR.

(2*E*)-3-[3'-benciloxi-4-(piridin-4-il)bifenil-2-il]prop-2-enamida



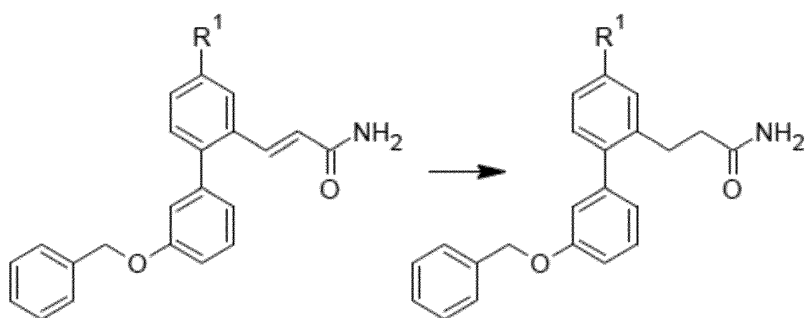
5 Se obtuvo (2E)-3-[3'-benciloxi-4-(piridin-4-il)bifenil-2-il]prop-2-enamida como un sólido blanquecino (0,150 g, 70 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,64 (dd, *J* = 1,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,95 -7,91 (m, 1 H), 7,83 (día, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 1,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,50 -7,43 (m, 3 H), 7,43 -7,30 (m, 5 H), 7,04 -7,00 (m, 1 H), 6,99 -6,96 (m, 1 H), 6,96 -6,92 (m, 1 H), 6,45 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 5,50 (br s., 2 H), 5,10 (s, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 407,15, [M + Na]⁺ = 429,2. Impurezas menores detectadas por ¹H NMR.

(2E)-3-(3'',5''-difluoro-3-benciloxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)prop-2-enamida



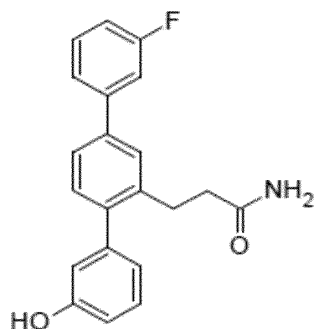
10 (2E)-3-(3'',5''-difluoro-3-benciloxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)prop-2-enamida se obtuvo como un sólido blanquecino (0,090, 39 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,48 -7,43 (m, 3H), 7,42 -7,32 (m, 4H), 7,18 -7,13 (m, 2H), 7,02 (ddd, *J* = 0,9, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1 H), 6,95 -6,90 (m, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 5,45 (br s., 2 H), 5,10 (s, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 442,1, [M + Na]⁺ = 464,2. Impurezas menores detectadas por ¹H NMR.

Procedimiento de hidrogenación A



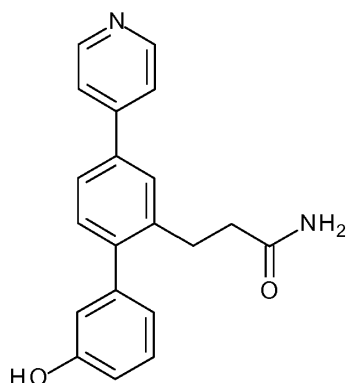
15 Se añadió paladio sobre carbón activado (10 % p/p, 10 mg por 100 mg de derivado de (benciloxi)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)prop-2-enamida a una solución del derivado de (benciloxi)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)prop-2-enamida (1 equiv.) en acetato de etilo o metanol (5-15 ml) y trietilamina (100 μL por 1 ml de acetato de etilo o metanol) y se colocó bajo un globo de hidrógeno. La mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó la reacción (24-48 h) como se indica por
 20 TLC, HPLC y/o LCMS. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de HPLC, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano) para dar los siguientes compuestos.

3-(3"-fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (P1)



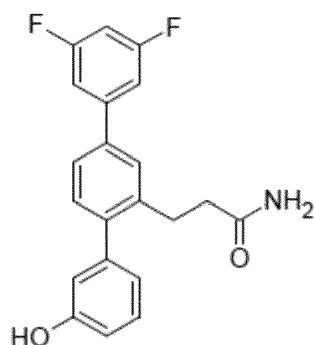
5 Se obtuvo P1 como un polvo blanco (0,105 g, 58 %), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,58 -7,50 (m, 4 H), 7,27 -7,17 (m, 4 H), 6,80 -6,70 (m, 4 H), 2,86 -2,79 (m, 2 H), 2,33 -2,29 (m, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,28 % a 220 nm; LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 336,1$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 358,1$.

3-[3'-hidroxi-4-(piridin-4-il)bifenil-2-il]propanamida (P6)



10 Se obtuvo P6 como un polvo de color amarillo pálido (0,080 g, 64 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1 H), 8,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,58 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1 H), 8,12 -8,06 (m, 1 H), 7,67 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J = 2,0, 7,9$ Hz, 1 H), 7,50 (ddd, $J = 0,8, 4,8, 7,9$ Hz, 1 H), 7,28 -7,21 (m, 3 H), 6,79 (ddd, $J = 1,0, 2,4, 8,1$ Hz, 1 H), 6,77 -6,71 (m, 3H), 2,84 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 2H), 2,32 (dd, $J = 7,0, 8,9$ Hz, 2H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) >99 % a 220 nm; LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 319,2$.

3-(3'',5''-difluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (P33)

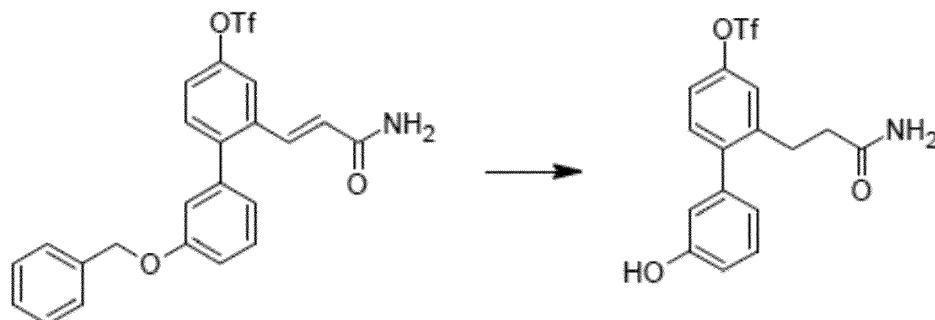


15 P33 se obtuvo como un polvo blanco (0,090 g, 75 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,27 -7,19 (m, 4 H), 6,79 (ddd, $J = 1,0, 2,4, 8,1$ Hz, 1 H), 6,77 -6,72 (m, 2 H), 6,72 -6,69 (m, 1 H), 2,82 (dd, $J = 7,0, 8,9$ Hz, 2 H), 2,33 (dd, $J = 7,1, 8,9$ Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,83 % a 220 nm; LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 354,1$, $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 376,1$.

Ejemplo 7: Síntesis de P38, P42, P43, P44 y P45

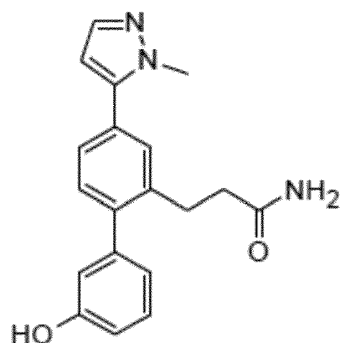
20 La ruta sintética utilizada para preparar P38, P42, P43, P44 y P45 se describe a continuación.

Trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo



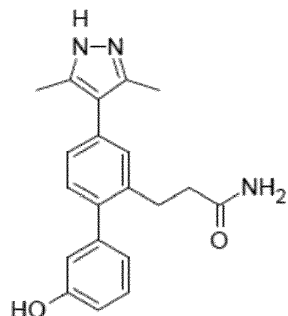
Se añadió óxido de platino (10 % p / p, 10 mg por 100 mg de sustrato) a una solución de trifluorometanosulfonato de 2-[(1E)-3-amino-3-oxoprop-1-en-1-yl]-3'-benciloxibifenil-4-ilo (5,0 g, 10,4 mmol) en etanol (250 ml), se colocó bajo un globo de hidrógeno y se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó (24 h) como se indica por LCMS. Al enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de HPLC, se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) para dar trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo (2,6 g, 64 %) como un polvo rosa pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1 H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,38 -7,33 (m, 1 H), 7,33 -7,30 (m, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2 H), 6,80 (ddd, *J* = 0,8, 2,4, 8,1 Hz, 1 H), 6,76 (br s., 1 H), 6,74 -6,71 (m, 1 H), 6,69 -6,67 (m, 1 H), 2,82 -2,75 (m, 2 H), 2,30 - 2,23 (m, 2 H).

3-[3'-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bifenil-2-il]propanamida (P38)



Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo (0,35 g, 0,899 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-5-il-5-borónico (0,17 g, 1,35 mmol) y carbonato de potasio (0,37 g, 2,69 mmol) en una solución de tolueno (8 ml), etanol (5 ml) y agua (1 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 % molar, 0,103 g, 0,089 mmol), se selló el vial de reacción y se colocó en un reactor de microondas durante 4 h a 120 °C. Al enfriar, se añadieron agua (10 ml), ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/diclorometano/metanol) para dar P38 (0,045 g, 16 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,81 -6,76 (m, 2H), 6,76 -6,71 (m, 2H), 6,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,33 -2,25 (m, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 96,07 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 322,20.

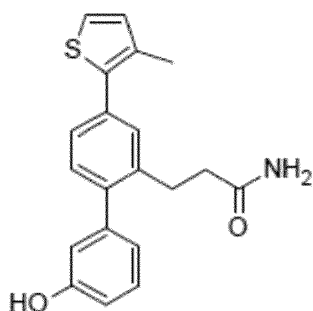
3-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3'-hidroxibifenil-2-il]propanamida (P42)



Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-

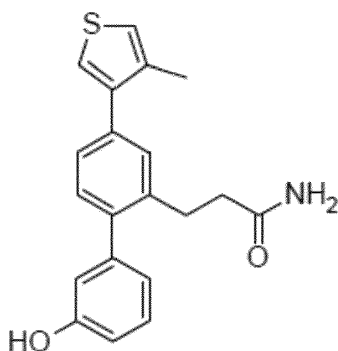
ilo (0,50 g, 1,28 mmol), (pinacol éster del ácido 4-borónico)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,54 mmol) y carbonato de cesio (0,83 g, 2,56 mmol) en una solución de agua (10 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano(0) (10 % en moles, 0,105 g, 0,128 mmol), el vial de reacción se selló y se colocó en un reactor de microondas de 96 a 80 °C. Al enfriar, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se lavó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml). Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron adicionalmente hasta pH 1 y se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano) para dar un sólido blanquecino. Este material se purificó adicionalmente mediante trituración en diclorometano/cloroformo para dar P42 (0,030 g, 7 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,25 -7,19 (m, 3 H), 7,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 6,78 -6,73 (m, 2 H), 6,73 -6,70 (m, 2 H), 2,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,30 -2,25 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 96,21 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 336,20.

3-[3'-hidroxi-4-(3-metiltiofen-2-il)bifenil-2-il]propanamida (P43)



Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo (0,50 g, 1,28 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(metil) tiofen-2-il]-1,3,2-dioxaborolano (0,35 g, 1,54 mmol) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol) en una solución de agua (1 ml) y 1,4- dioxano (10 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, antes de agregar el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano(0) (10 % molar, 0,105 g, 0,128 mmol) y el vial de reacción se selló y se colocó en un reactor de microondas durante 9 horas a 130 °C. Al enfriar, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/diclorometano/metanol) para dar un sólido amarillo (0,260 mg) como una mezcla 85:15 del producto deseado y material de partida. Este material (0,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (5,93 ml, solución 1 M en THF, 5,93 mmol), se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 60 h. Se añadió acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/acetato de etilo/metanol) para dar un sólido amarillo pálido. Este material se cristalizó adicionalmente en diclorometano/metanol para dar P43 (0,055 g, 28 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1 H), 7,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,27 -7,18 (m, 3 H), 7,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,80 -6,69 (m, 4 H), 2,83 -2,76 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,27 (dd, *J* = 7,0, 8,8 Hz, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 97,08 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 338,2, [M + Na]⁺ = 360,1.

3-[3'-hidroxi-4-(4-metiltiofen-3-il)bifenil-2-il]propanamida (P44)

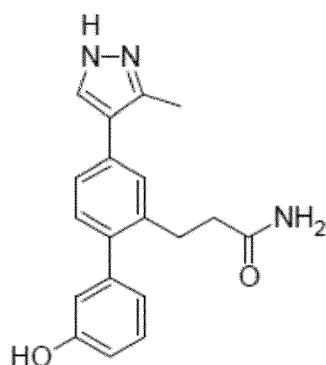


Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo (0,50 g, 1,28 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(metil) tiofen-3-il][1,3,2]dioxaborolano (0,35 g, 1,54 mmol) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol) en una solución de agua (1 ml) y 1,4- dioxano (10 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min antes de añadir el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con

diclorometano(0) (10 % molar, 0,105 g, 0,128 mmol) y el vial de reacción se selló y se colocó en un reactor de microondas durante 7,5 h a 130 °C. Al enfriar, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano) para dar un sólido amarillo. Este material se purificó adicionalmente por trituración en diclorometano para dar P44 (0,110 g, 25 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 -7,27 (m, 2H), 7,26 -7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,80 -6,70 (m, 4 H), 2,83 -2,76 (m, 2 H), 2,31 -2,24 (m, 5 H); HPLC (agua / ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 98,31 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 338,15, [M + Na]⁺ = 360,10.

5

3-[3'-hidroxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)bifenil-2-il]propanamida (P45)



10 Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ilo (0,25 g, 0,642 mmol), 3-metil-4-(pinacol éster del ácido borónico)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,96 mmol) y carbonato de cesio (0,42 g, 1,28 mmol) en una solución de agua (1 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano(0) (10 % molar, 0,052 g, 0,064 mmol) y el vial de reacción se selló y se colocó en un reactor de microondas durante 12 h a 80 °C. Al enfriar, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml). Se apartó la capa ácida acuosa y se formó un precipitado que se aisló por filtración para dar el compuesto del título (0,060 g, 29 %) como cristales finos de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 1,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,28 - 7,19 (m, 2 H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,79-6,69 (m, 4 H), 2,82 - 2,75 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,28 (dd, *J* = 7,1, 8,9 Hz, 2H), no se ven NH y OH; HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) 97,39 % a 220 nm; LCMS [M + H]⁺ = 322,20.

15

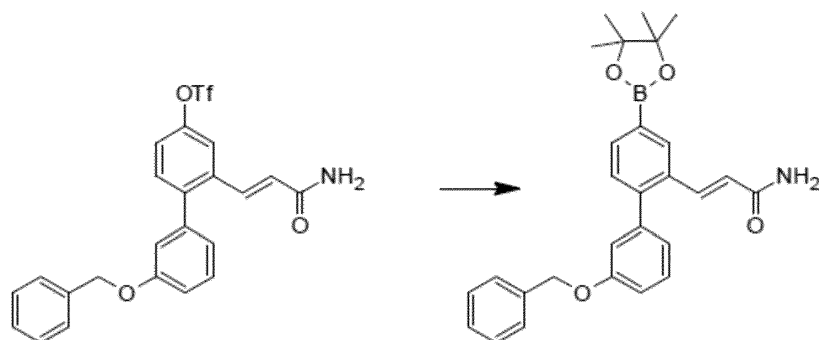
20

Ejemplo 8: Síntesis de P4

La ruta sintética utilizada para preparar P4 se describe a continuación.

25

(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-benciloxibifen-2-il]prop-2-enamida



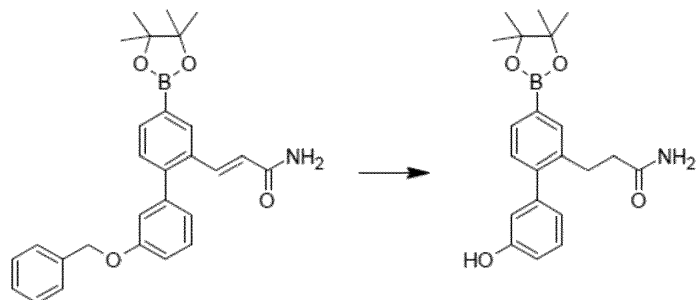
30

35

Se cargó un vial de microondas de 20 ml con trifluorometanosulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-benciloxibifenil-4-ilo (1,00 g, 2,10 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,69 g, 2,73 mmol) y potasio acetato (0,62 g, 6,30 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0) (20 % molar, 0,343 g, 0,42 mmol) y el vial de reacción se selló y se coló en un reactor de microondas durante 5 h a 130 °C. Al enfriar, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/diclorometano) para dar una goma amarilla. Este material se purificó adicionalmente mediante trituración en diclorometano para dar (2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-benciloxibifen-2-il]prop-2-enamida (0,650 g, 68 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,13 -8,08 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 7,46 -7,44 (m, 1 H), 7,44 -7,42 (m, 1 H), 7,40 -7,30 (m, 5 H), 6,99 (ddd, *J* = 0,9, 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 6,94 -6,92 (m, 1 H), 6,92 - 6,88 (m, 1 H), 6,48

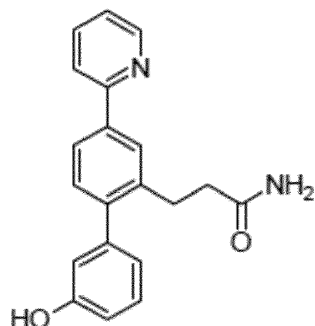
(d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 5,61 (s br, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 1,37 (s, 12 H); LCMS $[M + H]^+ = 456,2$, $[M + Na]^+ = 478,2$.

3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-hidroxibifen-2-il]propanamida



5 Se añadió óxido de platino (10 % p/p, 10 mg por 100 mg de sustrato) a una solución de (2*E*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-bencloxi-bifen-2-il]prop-2-enamida (0,30 g, 0,66 mmol) en etanol (15 ml), la mezcla de reacción se colocó bajo un globo de hidrógeno y se calentó a reflujo durante 24 h. Al enfriar, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de HPLC, se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo/metanol) para dar (0,160 g) de un polvo blanco como una mezcla 65:35 mediante HPLC de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-hidroxibifen-2-il]propanamida y el correspondiente ácido borónico. LCMS $[M + H]^+ = 368,2$ (3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-hidroxibifen-2-il]propanamida) y $[M + H]^+ = 286,1$ (ácido borónico). 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-hidroxibifen-2-il]propanamida 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (s, 1 H), 7,59 (dd, $J = 1,2$, 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,80-6,76 (m, 2 H), 6,76-6,71 (m, 1 H), 2,94-2,88 (m, 2 H), 2,37-2,32 (m, 2 H), 1,36 (s, 12 H), NS.S y OH no visto.

15 *3-[3'-hidroxi-4-(piridin-2-il)bifenil-2-il]propanamida (P4)*



20 Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)-3'-hidroxibifen-2-il]propanamida en bruto (0,15 g), 2-bromopiridina (0,14 g, 0,86 mmol) y carbonato de potasio (0,11 g, 0,82 mmol) en una solución de agua (0,5 ml) y dimetoxietano (5,0 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min, antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 % molar, 0,047 g, 0,041 mmol), se selló el vial de reacción y se colocó en un reactor de microondas durante 4 h a 110 °C. Al enfriar, la mezcla se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/acetato de etilo/metanol) para dar (0,090 g) de un sólido amarillo pálido. Este material se cristalizó en acetona para dar P4 (0,07 g, 54 %) como un polvo fino de color blanquecino. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1 H), 8,70-8,65 (m, 1 H), 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,99-7,95 (m, 1 H), 7,95-7,86 (m, 2 H), 7,36 (ddd, $J = 1,1$, 4,8, 7,4 Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 3,9$, 7,9 Hz, 3 H), 6,81-6,70 (m, 4 H), 2,88-2,81 (m, 2 H), 2,34-2,27 (m, 2 H); HPLC (agua/ACN + gradiente de TFA al 0,1 %) >99 % a 220 nm; LCMS $[M + H]^+ = 319,15$.

Ejemplo 9: Síntesis de P104

La ruta sintética utilizada para preparar P104 se muestra en la Figura 7.

30 Paso 1 - a) p TSA, $ZnCl_2$ o $SnCl_4$ para X = OAc; b) TMSOTf o DEAD/ PPh_3 para X = OH; o c) $BF_3 \cdot OEt_2$ para X = OC(NH)CCl $_3$.

Pasos 2 y 3 LiOH (ac.), EtOH.

Los pasos 1-3 se describen en a) Atzrodt et ál., ARKIVOC 2012 (iii) 257-278; b) Jacquinet, J-C, Carbohydrate Research, 199 (1990) 153-181; c) Stachulski y Jenkins, Natural Product Reports, 1998, p173-186 y d) Engstrom et ál., J. Org. Chem., 2006, 8378-8383.

35

Ejemplo 10: selección *in vitro* de compuestos

Se usó el sistema xCELLigence SP (Roche) para medir cambios en la impedancia celular (índice celular) después del tratamiento de células de músculo liso vascular embrionario A10 (ATCC, CRL-1476) con compuesto de prueba. En este sistema experimental *in vitro* basado en células un perfil de impedancia negativo se correlaciona con la reducción de la presión arterial en ratas: una disminución en la impedancia se asocia con vasodilatación y un aumento en la impedancia se asocia con vasoconstricción (Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M y Bouvier M. Impedance responses reveal β -adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles PLoS ONE 2012; 7(1):e29420, doi:10.1371/journal.pone.0029420).

En resumen, se añadieron 50 μ l de medio de cultivo celular (DMEM bajo en glucosa complementado con suero bovino fetal al 10 % a 37 °C) a cada pocillo de una placa E-Plate 96 (Roche) y se midió la impedancia de fondo en cada pocillo. Luego se agregaron 50 μ l de suspensión de células A-10 (10.000 células/pocillo) a los pocillos apropiados de la E-Plate 96. Se controló el índice de células para cada pocillo de la E-Plate 96 en la estación RTCA SP dentro de la incubadora de cultivo celular. Después de la incubación durante la noche durante 16-20 horas al 5 % de CO₂ y 95 % de humedad, se añadieron 100 μ l de solución de compuesto de prueba (los compuestos de prueba se prepararon en DMSO y se diluyeron con medio de cultivo celular hasta una concentración final de DMSO de 0,25 %) a los pocillos apropiados de la E-Plate 96 y se midieron los valores del índice celular inmediatamente después del tratamiento con compuesto cada 20 segundos durante 3 horas. El valor del índice celular se corrige respecto al valor de referencia al restar el índice celular de las células tratadas con vehículo y se normaliza al dividir entre el índice celular en el momento inmediatamente anterior a la adición del compuesto. El índice celular normalizado de referencia en función del tiempo se traza mediante el uso del software Roche RTCA.

Los compuestos pueden lograr reducciones en la presión arterial mediante la interacción con las células del músculo liso vascular, lo que hace que estas células se relajen, lo que da como resultado la vasodilatación y una reducción de la presión arterial. Estos se denominan vasodilatadores directos. Una respuesta de impedancia negativa para las células del músculo liso vascular A10 indica que un compuesto de prueba es un vasodilatador directo.

El sistema xCELLigence SP también se utilizó para medir los cambios en la impedancia celular después del tratamiento de células endoteliales aórticas bovinas (Colección europea de cultivos celulares) con el compuesto de prueba. El método empleado es el mismo para las células de músculo liso vascular embrionario A10 descrito anteriormente, pero con el medio de cultivo celular complementado con suero bovino fetal al 15 % en lugar del 10 %.

Los compuestos pueden interactuar con las células endoteliales vasculares y provocar la liberación de sustancias como el óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, que a su vez actúan sobre las células del músculo liso vascular y provocan vasodilatación y bajar la presión arterial. Estos compuestos se denominan vasodilatadores indirectos. Una respuesta de impedancia negativa para las células endoteliales aórticas bovinas indica que un compuesto de prueba es un vasodilatador indirecto.

Se observaron respuestas de impedancia negativas para las células de músculo liso vascular A10 para P3, P5, P8, P9, P11, P33 y P46 (Figura 8), lo que indica que estos compuestos son vasodilatadores directos.

Se observaron respuestas de impedancia negativas para las células endoteliales aórticas bovinas para P1, P3, P4, P6, P8, P9, P11, P22, P26, P33, P38, P41, P42, P43, P44, P46, P47, P48, P49 y P50 (Figura 9), lo que indica que estos compuestos son vasodilatadores indirectos.

Se colocaron células del túbulo proximal renal de rata (NRK-52E) cultivadas en DMEM + FBS al 10 % + NEAA al 1 % + glutamina 2 mM en placas de 96 pocillos a 10.000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante la noche. Los compuestos de prueba a una concentración de 30 μ M se incubaron con células del túbulo proximal renal humano o de rata durante 2 horas a 37 °C y 5 % de CO₂. Luego se añadió *cis*-diaminedicloroplatino(III) (cisplatino) a 5 μ /ml y luego se incubó cada población celular durante 24 o 48 horas a 37 °C con 5 % de CO₂. Los compuestos de prueba se mantuvieron en sus concentraciones originales. Para ensayar los efectos citotóxicos del cisplatino en las células del túbulo proximal renal de rata, se usó una sal de tetrazolio altamente soluble en agua, WST-8, que se reduce mediante deshidrogenasas en las células para producir formazán, un colorante indicador de color amarillo soluble en agua siguiendo las instrucciones del fabricante (específicamente el ensayo Cell Count Kit-8 (CCK-8) de Sigma). A continuación, se midió la absorbancia de la placa del reactivo WST-8 (CCK-8) a 450 nm mediante el uso de un lector de placas Thermo Scientific Multiskan EX.

La muerte celular inducida por cisplatino disminuyó en cultivos de células tubulares proximales renales tratadas con P1, P3, P4, P5, P6, P8, P9, P11, P22, P26, P33, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P49 y P50 (Figura 10), lo que demuestra que estos compuestos reducen la muerte de las células del túbulo proximal renal.

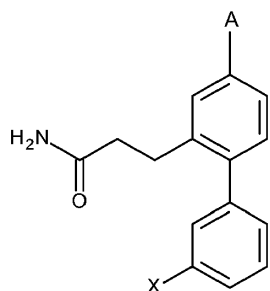
Ejemplo 11: Selección *in vivo* de compuestos

Se asignaron aleatoriamente SHR de catorce semanas de edad (con una dieta de 2,2 % de sal; Glen Forrest Stockfeeders) a control de tiempo cero (ratas de 14 semanas de edad), solución bebible del tratamiento del compuesto de prueba (500 pmol/kg/min en agua destilada desionizada) o solución bebible de control (etanol al 5 % en agua destilada desionizada). Las ratas asignadas al grupo de control de tiempo cero (ratas de 14 semanas de edad) se

- 5 anestesiaron y se les extrajeron los riñones y el hígado, mientras que las ratas asignadas al control y al tratamiento con el compuesto de prueba se pesaron dos veces por semana y se controló la ingesta de solución bebible para permitir el ajuste de la concentración del compuesto de prueba en la solución bebible para mantener una dosis constante durante el período de estudio de 4 semanas. La presión arterial se midió dos veces por semana mediante pletismografía de manguito para la cola (PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, NSW, Australia). Después de 4 semanas, se anestesiaron las ratas (ratas de 18 semanas) y se les extrajeron los riñones y el hígado.
- 10 Para cuantificar la fibrosis tisular y/o el contenido de grasa, se fijaron cortes de tejido de ≤ 3 mm de espesor en formalina amortiguada al 10 % durante 24 horas, se procesaron y se embebieron en parafina. Se tiñeron secciones transversales de tres micrones mediante el uso de tinción tricrómica de Masson. Se digitalizó un mínimo de 20 campos aleatorios a un aumento $\times 20$ de secciones transversales (5 en cada uno de los 2 niveles) y se determinó el grado de fibrosis y el contenido de grasa como un porcentaje del área de campo de cada imagen digitalizada mediante el uso de Image-Pro Plus V,7 (Media Cybernetics, Bethesda, MD, EE. UU.) y luego se promedió para determinar el nivel de fibrosis y/o contenido de grasa para cada rata.
- La presión arterial se redujo en ratas tratadas con P5, P8, P22, P28 y P40 (Figura 11).
- 15 La fibrosis renal después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de P5, P8, P9, P11, P22, P26, P40 se redujo en comparación con los controles de 18 semanas (Figura 12, * $p < 0,05$), lo que demuestra que estos compuestos reducen el desarrollo de fibrosis renal). La fibrosis renal después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de P5 también disminuyó en comparación con los controles de 14 semanas (Figura 12, $n^{\circ} p < 0,05$), lo cual demuestra que este compuesto revierte la fibrosis renal establecida.
- 20 La fibrosis hepática después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de P8, P9, P11, P22, P26, P40 disminuyó en comparación con los controles de 18 semanas (Figura 13, * $p < 0,05$, ** $p < 0,025$ y *** $p < 0,01$), lo que demuestra que estos compuestos reducen el desarrollo de fibrosis hepática.
- 25 En las secciones teñidas con tinción tricrómica de Masson que muestran los tractos portales, la fibrosis es claramente visible alrededor del tracto portal y comienza a extenderse hacia el espacio sinusoidal (flechas) en el control (Figura 14A). En las secciones de ratas tratadas con P8 (Figura 14B), P9 (Figura 14C) y P26 (Figura 14D), el tejido fibroso está confinado a la membrana basal en las paredes de los vasos y se ha restaurado la arquitectura normal del tejido.
- La grasa en el hígado después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de P22, P26 y P40 se redujo en comparación con los controles de 18 semanas (Figura 15, * $p < 0,05$, ** $p < 0,025$ y *** $p < 0,01$) lo cual demuestra que estos compuestos reducen la acumulación de grasa hepática.
- 30 Ejemplo 12: Comparaciones de selección *in vitro* e *in vivo* de compuestos
- Una comparación de la impedancia celular en las células del músculo liso vascular A10 y el nivel de fibrosis hepática en SHR tratadas con varios compuestos de prueba mostró que el ensayo *in vitro* es predictivo de la capacidad de los compuestos de prueba para disminuir la fibrosis hepática (Figura 16, $R^2=0,618$).
- 35 Una comparación de la impedancia celular en células endoteliales aórticas bovinas y el nivel de fibrosis hepática en SHR tratadas con varios compuestos de prueba mostró que el ensayo *in vitro* es predictivo de la capacidad de los compuestos de prueba para disminuir la fibrosis hepática (Figura 17, $R^2=0,759$).
- Una comparación del rescate de las células del túbulo proximal renal de la citotoxicidad inducida por cisplatino y el nivel de fibrosis renal en SHR tratadas con varios compuestos de prueba mostró que el ensayo *in vitro* es predictivo de la capacidad de un compuesto para disminuir la fibrosis renal (Figura 18, $R^2=0,914$).
- 40 Una comparación de la impedancia celular en las células endoteliales aórticas bovinas y el nivel de grasa hepática en SHR tratados con varios compuestos de prueba mostró que el ensayo *in vitro* es predictivo de la capacidad de los compuestos de prueba para disminuir la grasa en el hígado (Figura 19, $R^2=0,996$).

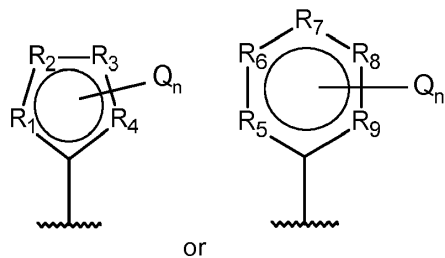
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

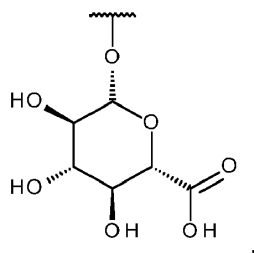
5 A es:



R₁ a R₉ son independientemente C, N, O o S;

Q se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, ácido alquilcarboxílico C₀₋₆, amino, hidroxil y alcoxi C₁₋₆; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

10 X es -OH o



o una sal, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este,

en donde cuando X es -OH, A no puede ser fenilo sin sustituir.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Q se selecciona independientemente de -CH₃, -C(O)OH, -F, -NH₂, -OH y -OCH₃.

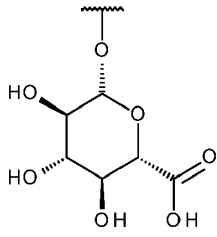
3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R₅ a R₉ son independientemente C o N.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0, 1 o 2.

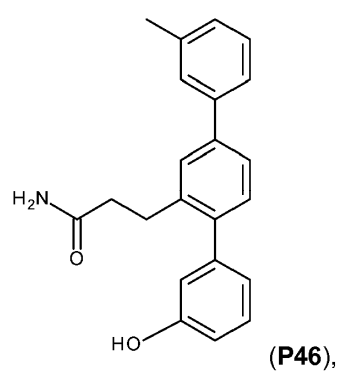
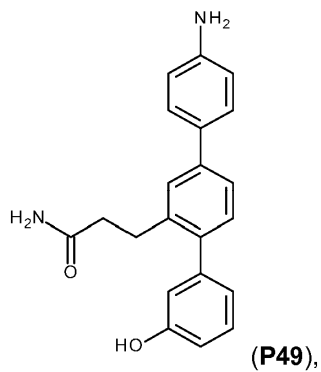
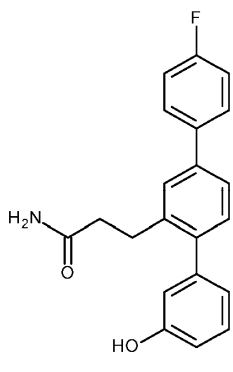
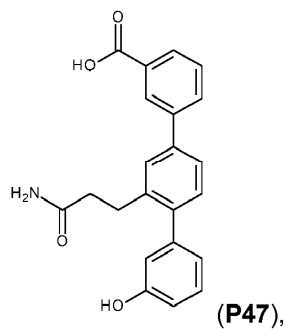
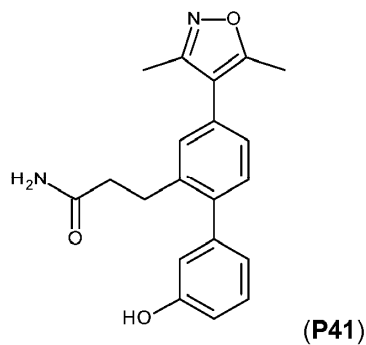
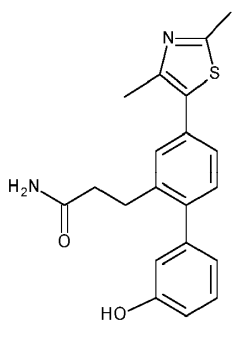
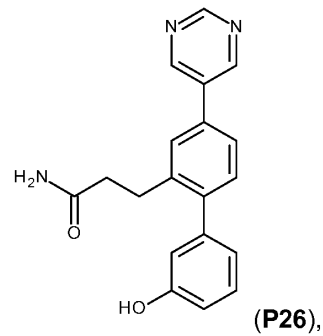
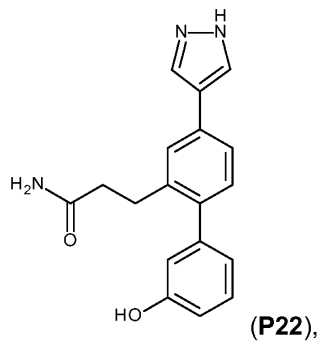
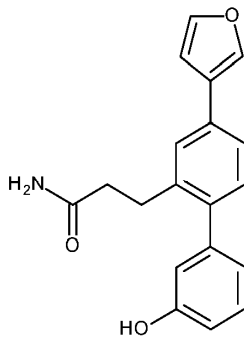
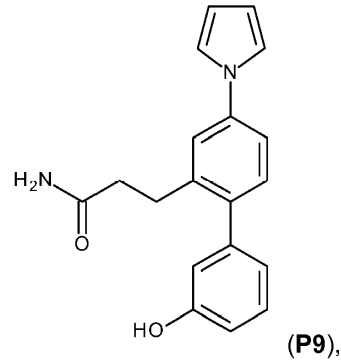
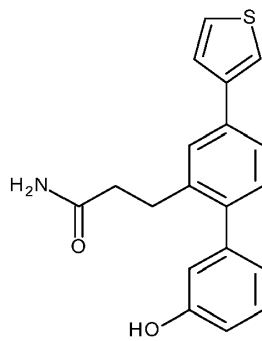
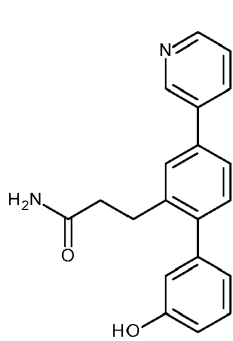
20 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido alquilcarboxílico C₀₋₆ es ácido carboxílico.

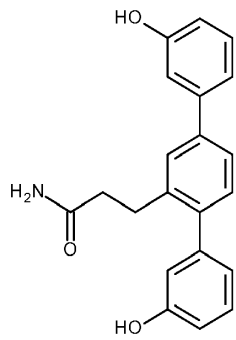
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X es -OH.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X es

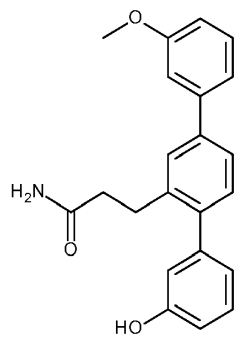


8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

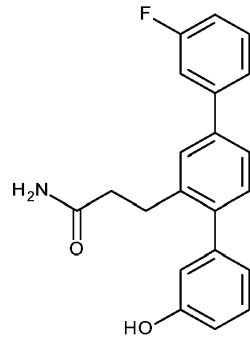




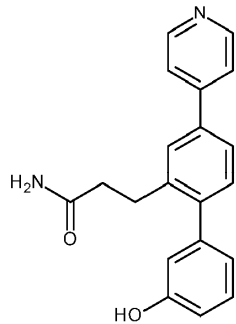
(P48),



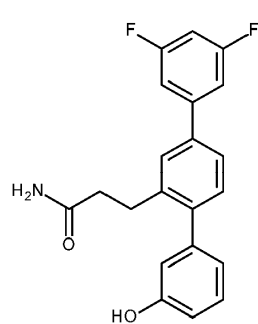
(P50),



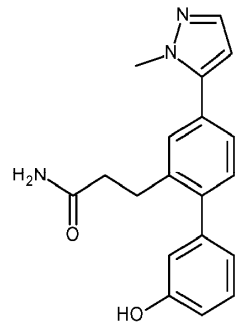
(P1),



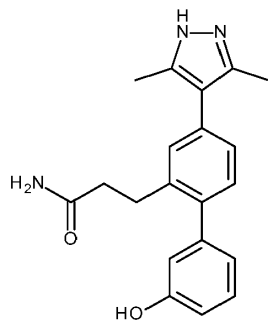
(P6),



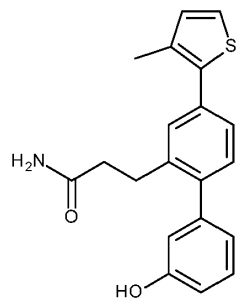
(P33),



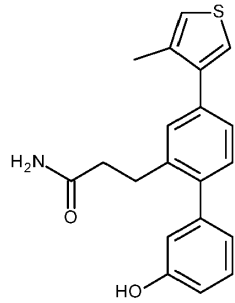
(P38),



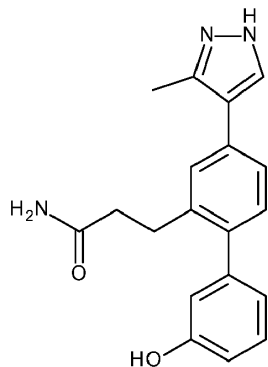
(P42),



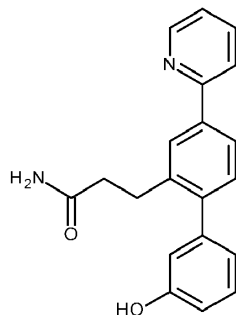
(P43),



(P44),



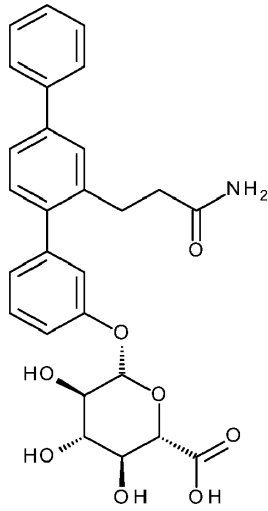
(P45) and



(P4),

5 o una sal, glucurónido, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7, en donde el compuesto es:



(P104).

o una sal, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades renales y/o hepáticas.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 11, en donde el tratamiento:

reduce o ralentiza la evolución de la fibrosis renal y/o hepática;

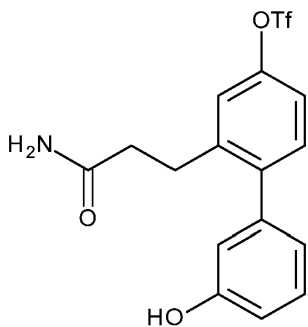
10 reduce la fibrosis hepática y/o renal establecida;

reduce o ralentiza la muerte de las células tubulares renales;

reduce o ralentiza la acumulación de grasa hepática; o

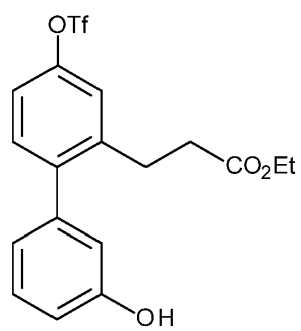
restaura la arquitectura normal del tejido.

13. Un compuesto de la fórmula:



15 o una sal, glucurónido, estereoisómero, diastereómero, enantiómero, racemato, hidrato y/o solvato farmacológicamente aceptable de este,

o de la fórmula



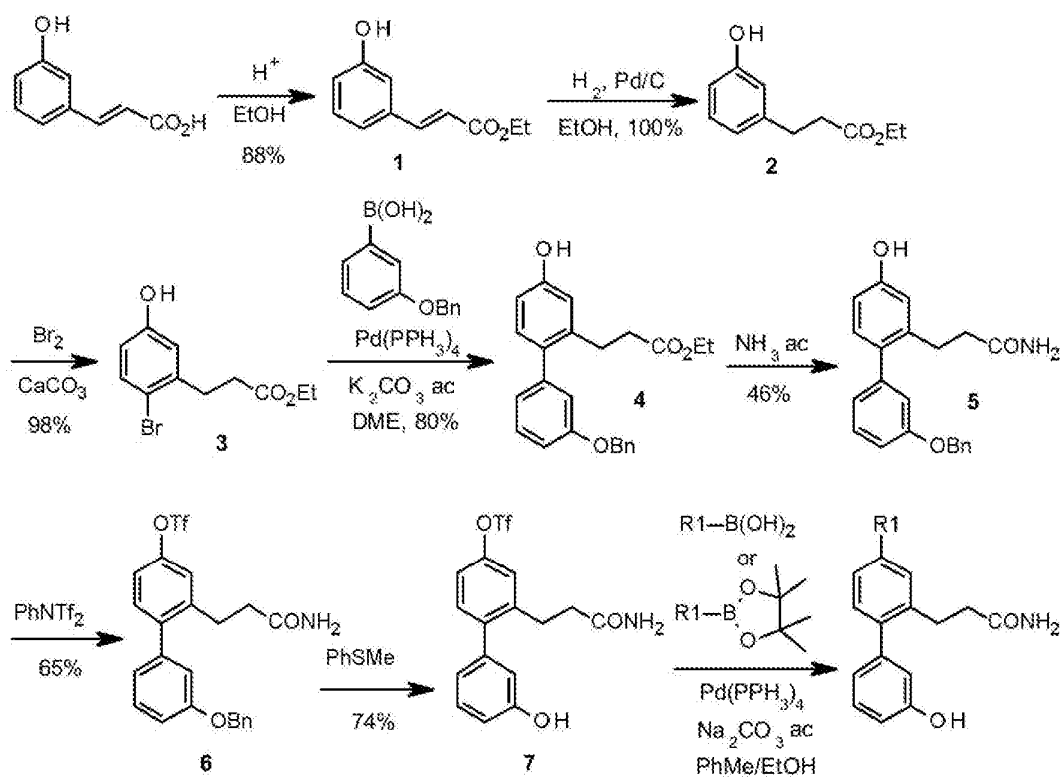


Figura 1

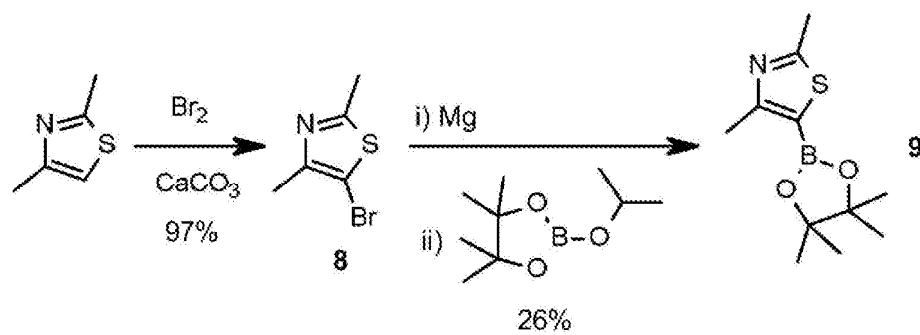


Figura 2

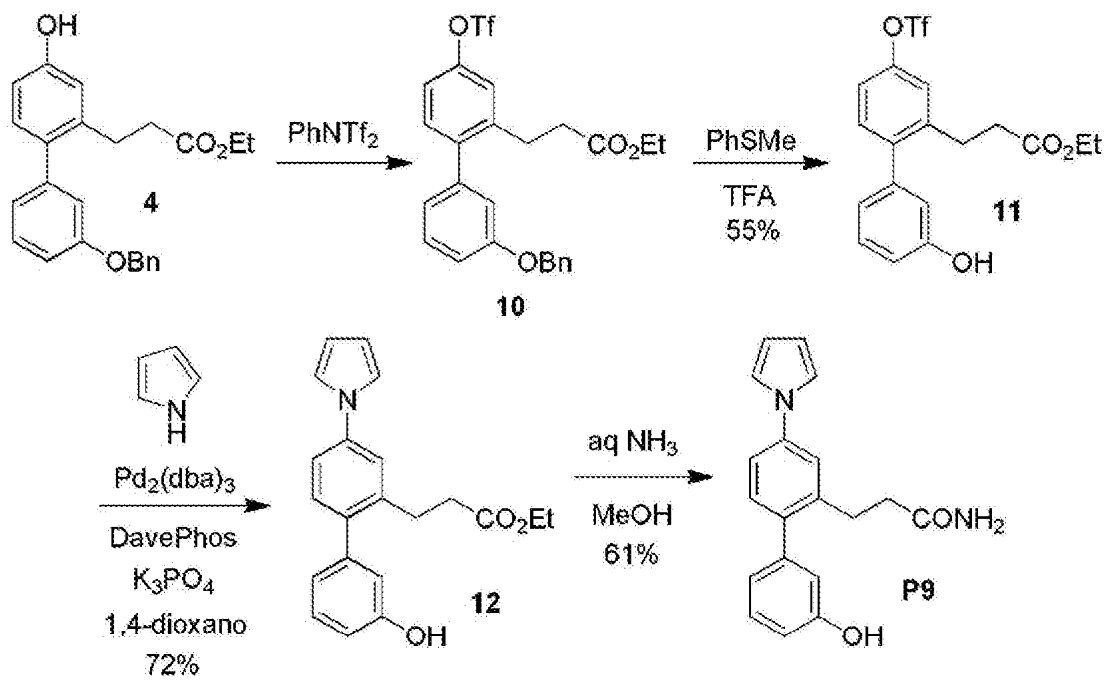


Figura 3

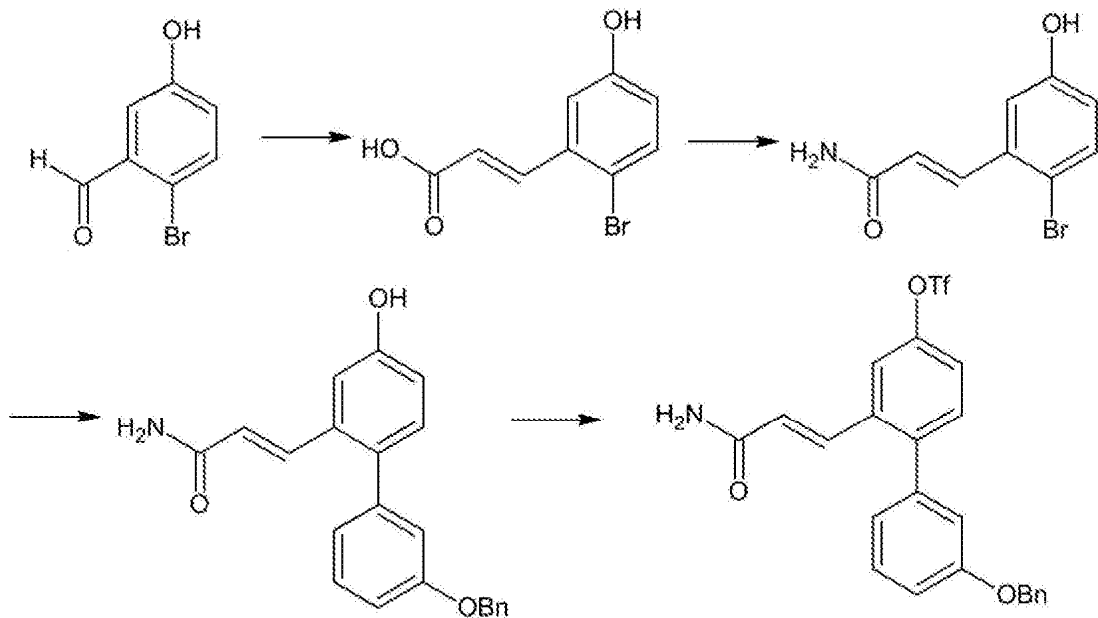


Figura 4

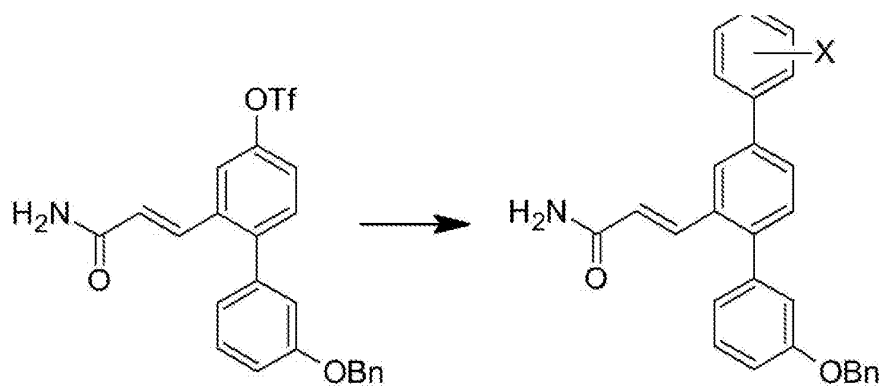


Figura 5

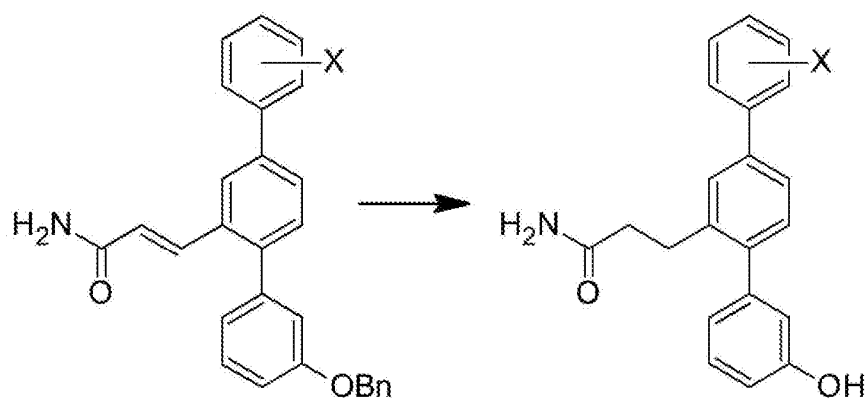


Figura 6

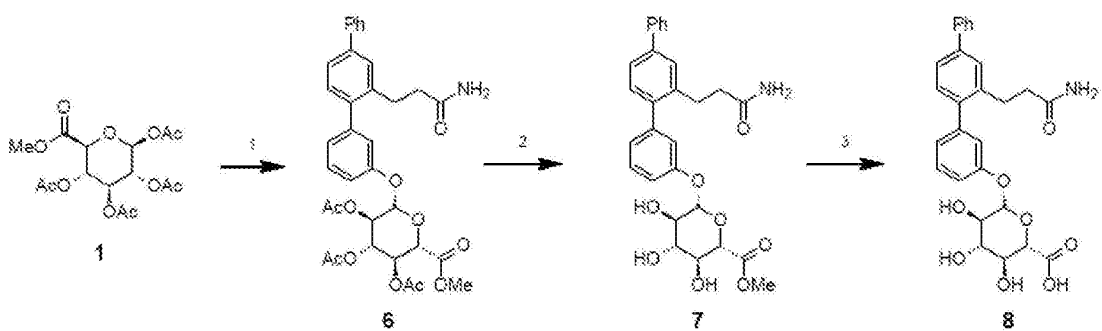


Figura 7

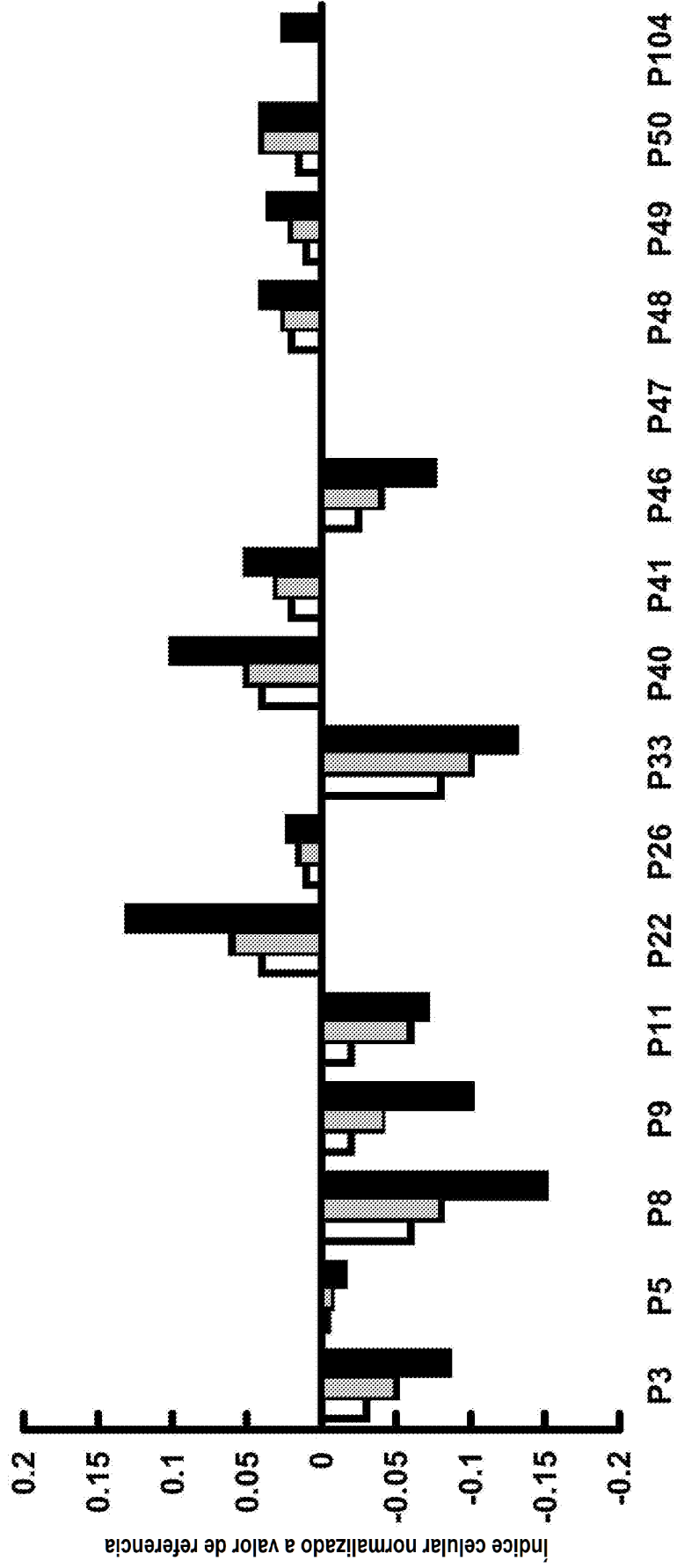


Figura 8

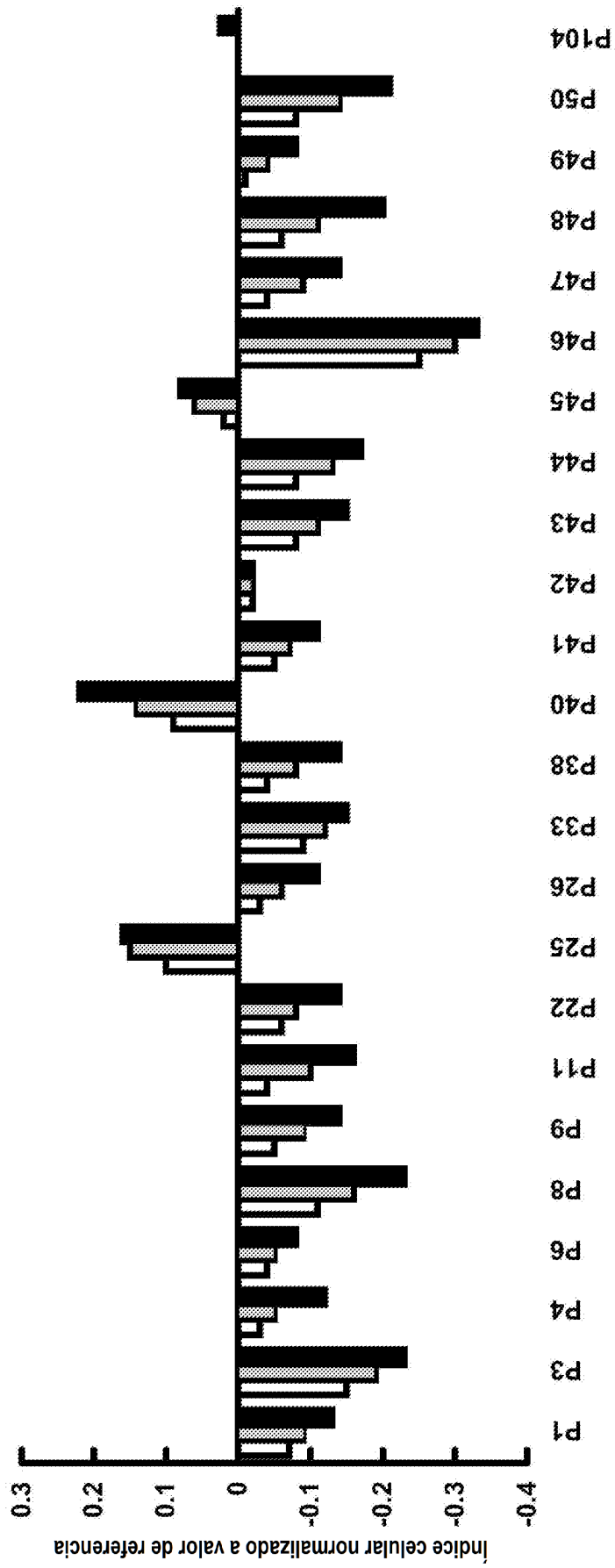


Figura 9

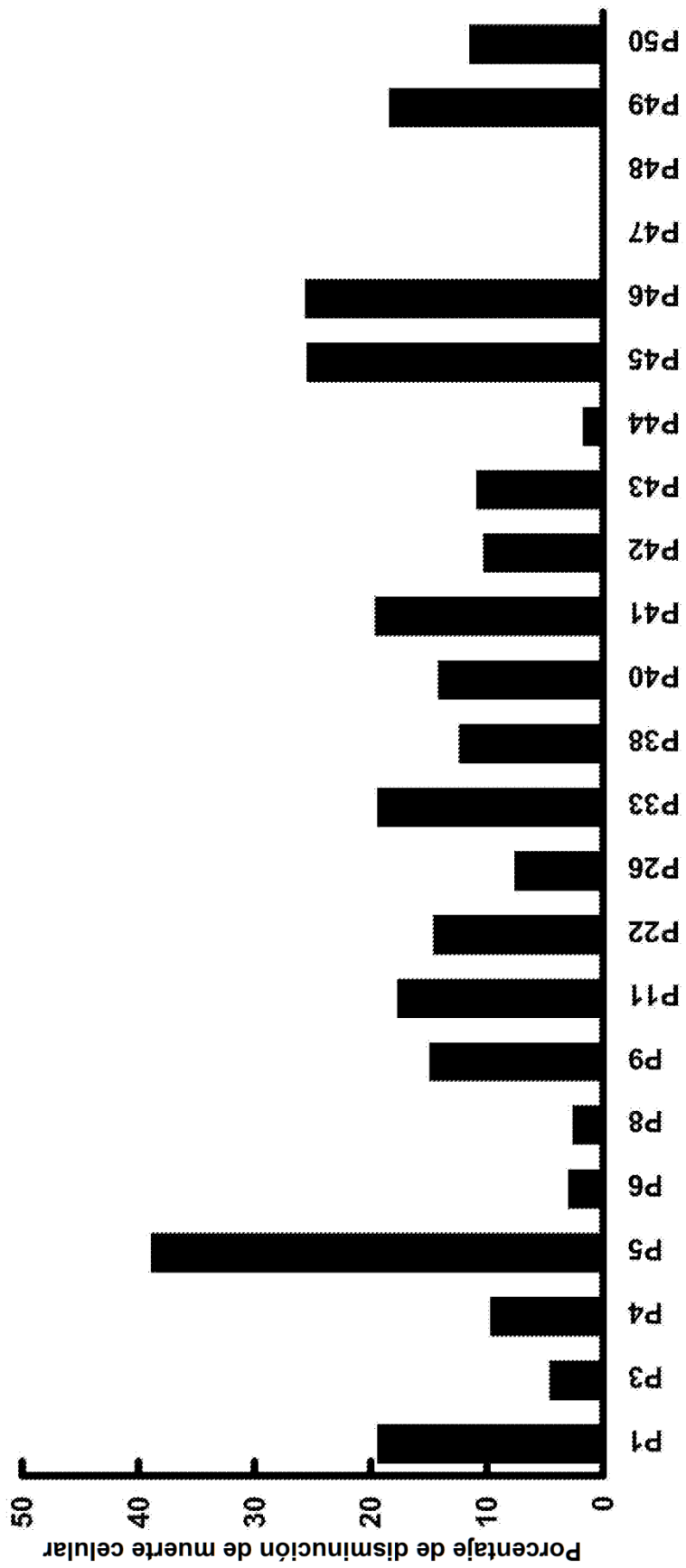


Figura 10

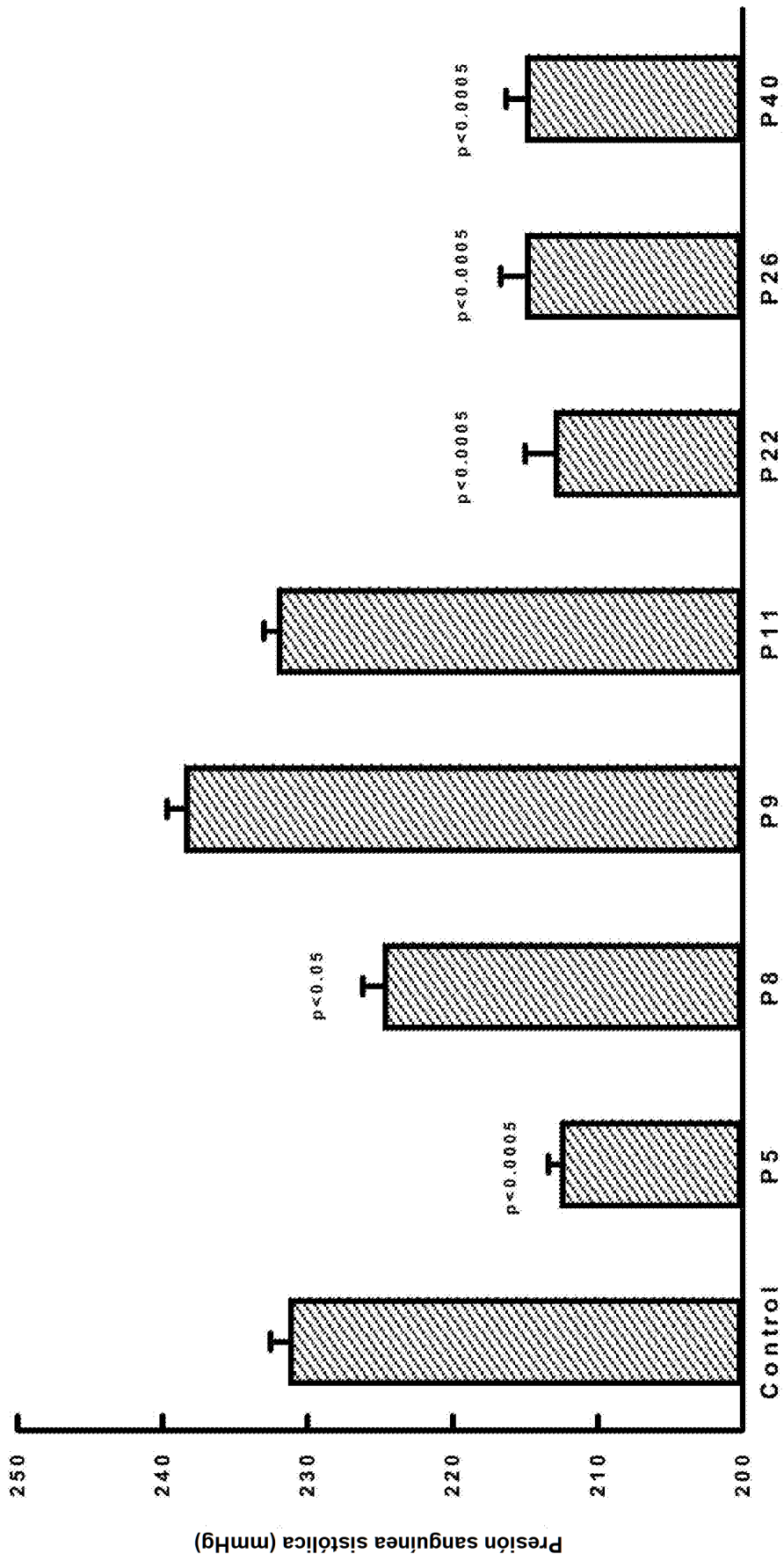


Figura 11

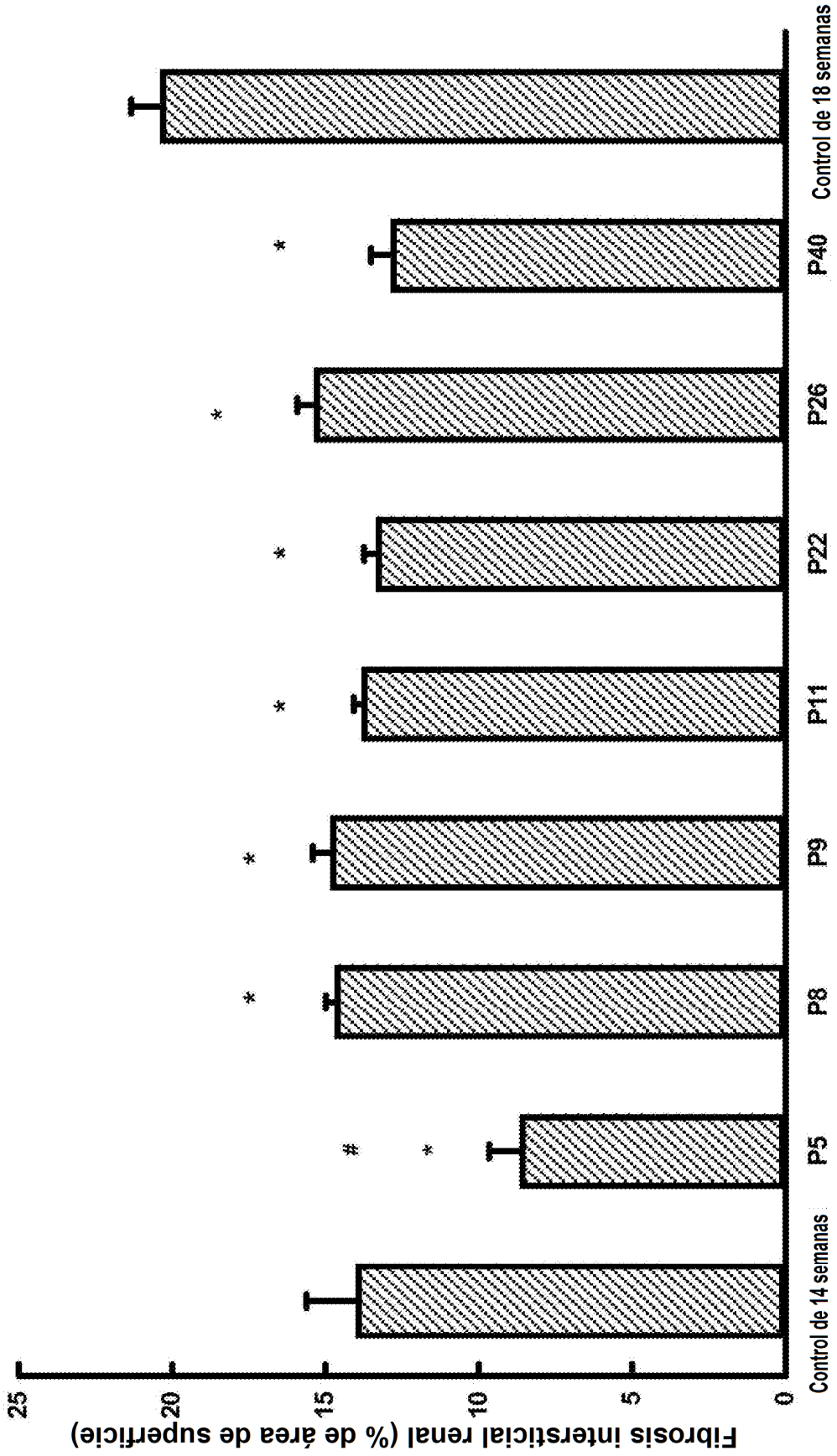


Figura 12

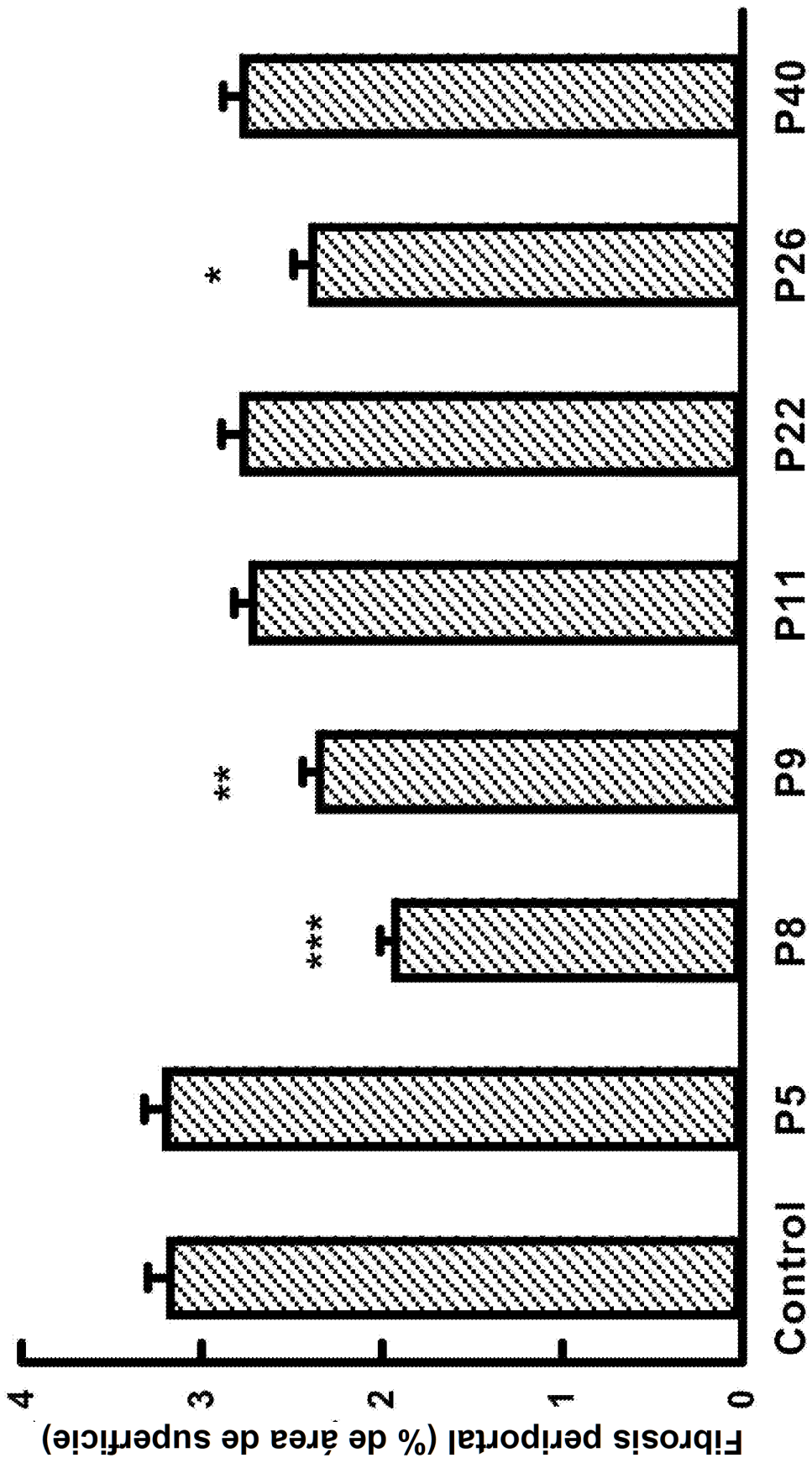


Figura 13

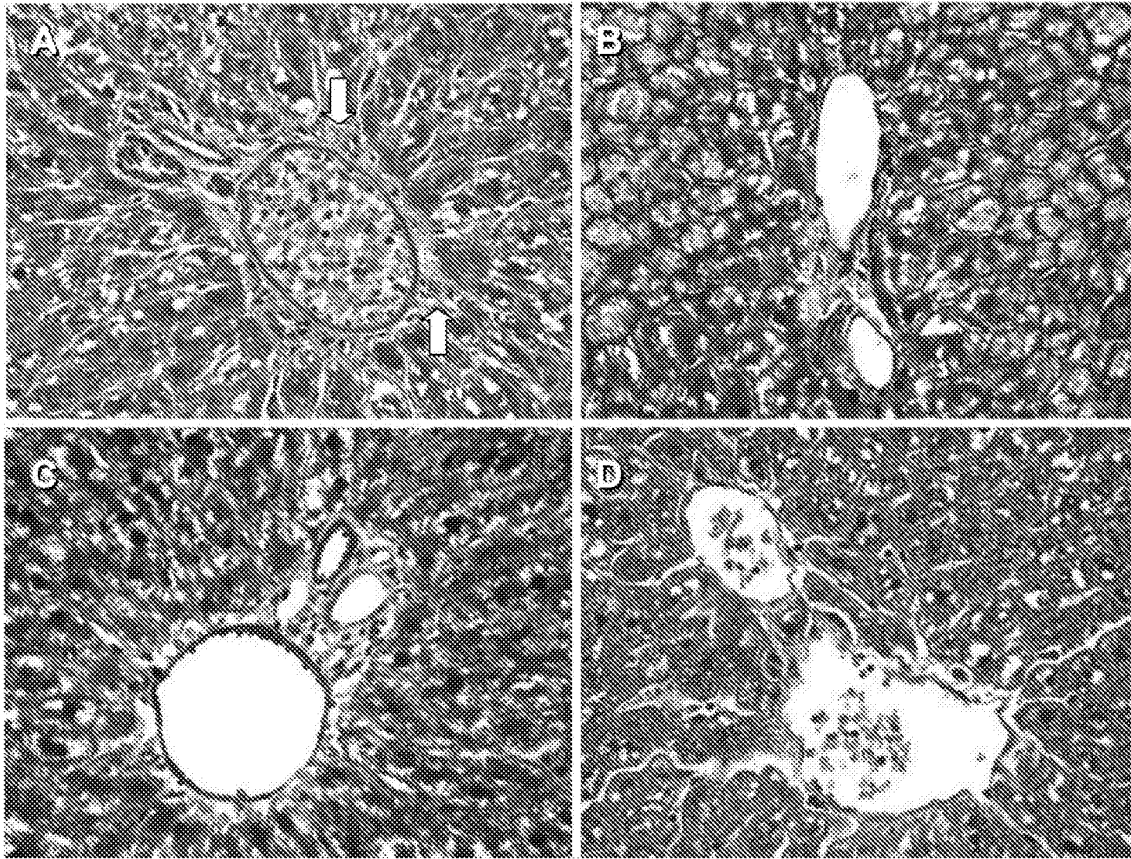


Figura 14



Figura 15

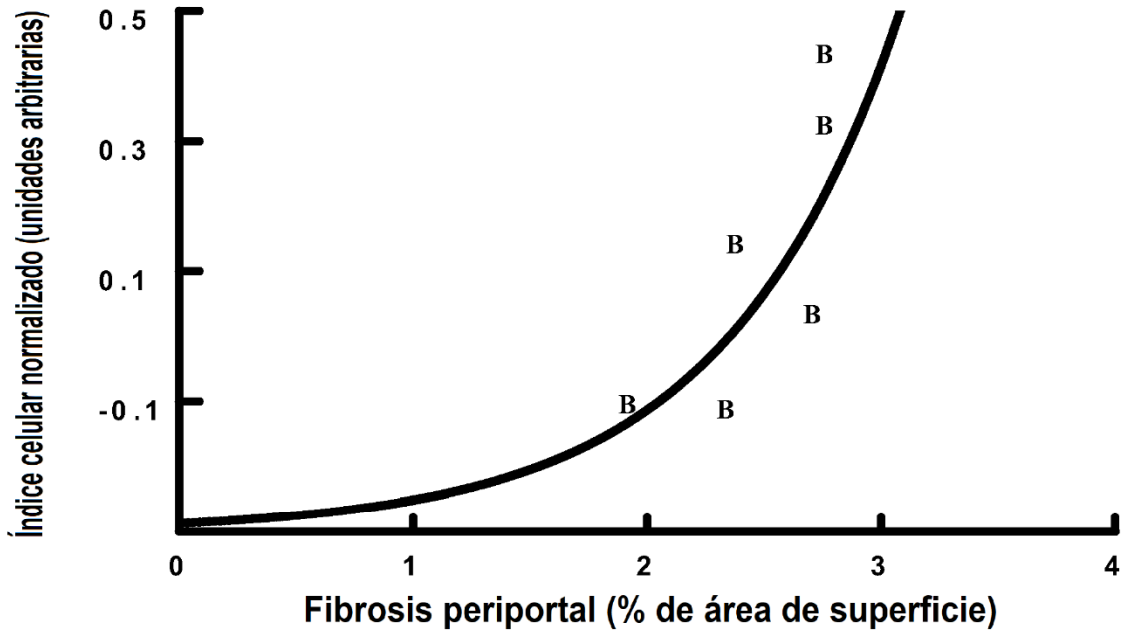


Figura 16

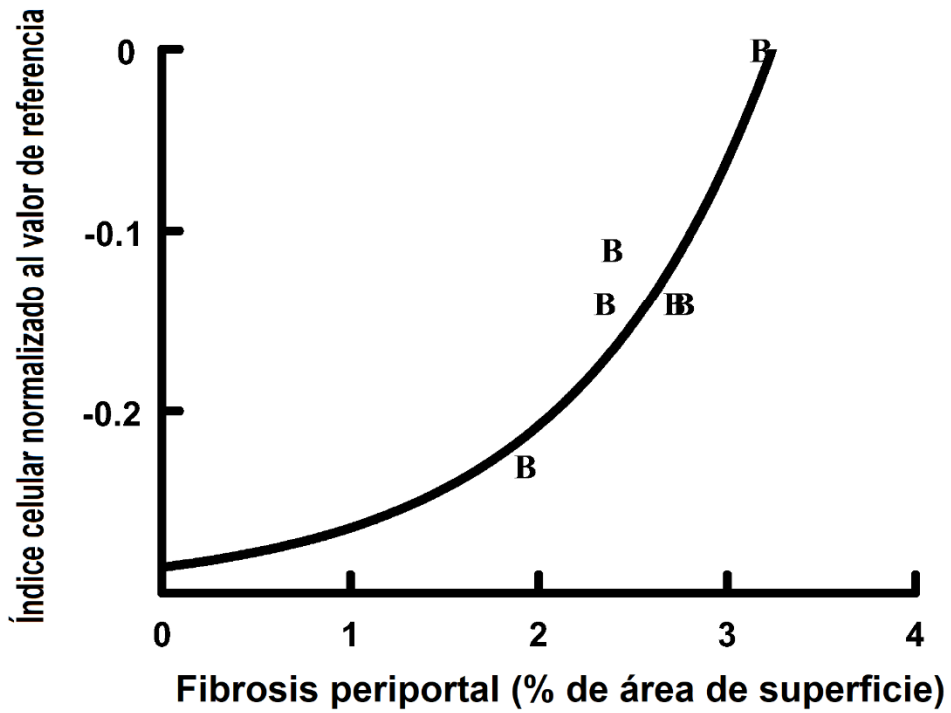


Figura 17

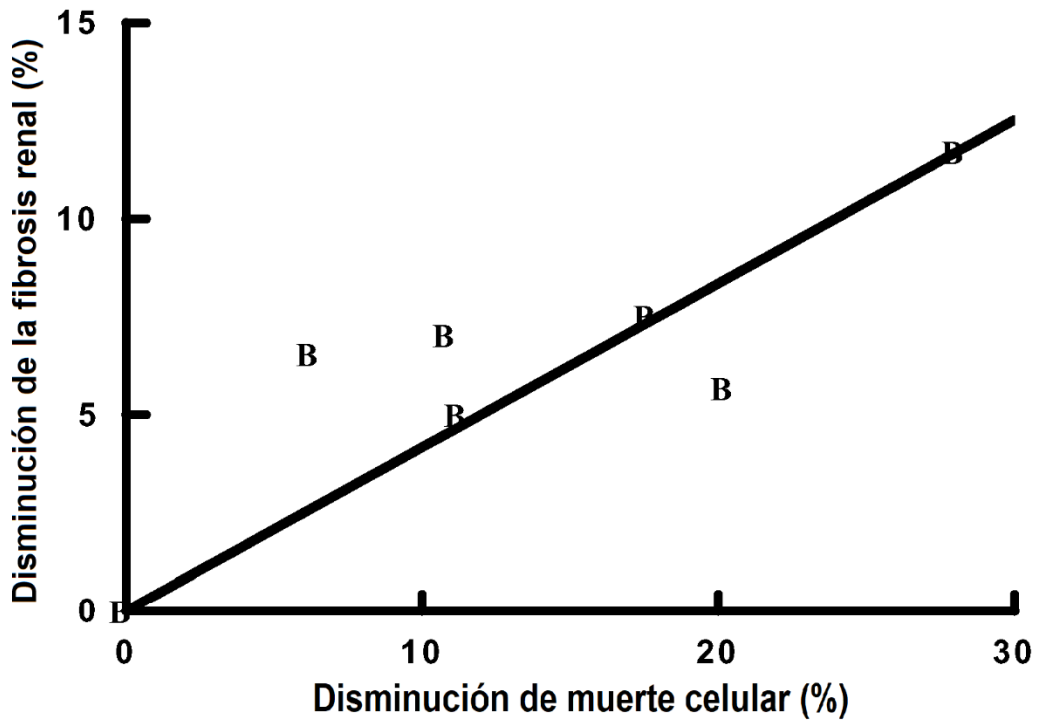


Figura 18

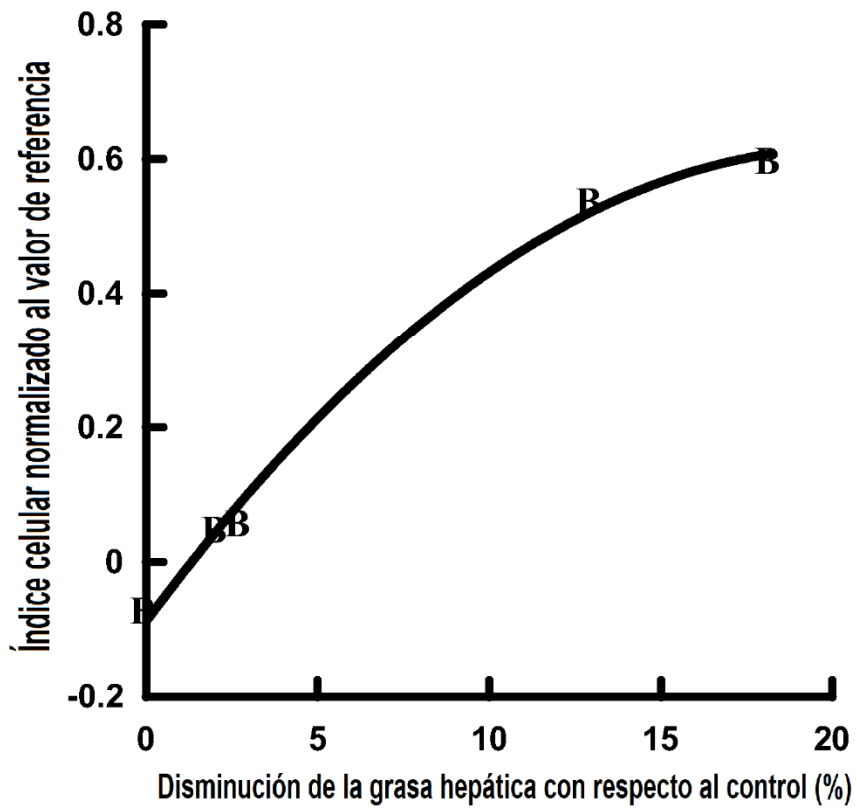


Figura 19