

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 375**

51 Int. Cl.:

C07C 235/34	(2006.01)	C07D 215/02	(2006.01)
C07C 233/11	(2006.01)	C07D 231/56	(2006.01)
C07C 233/07	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)
C07C 237/20	(2006.01)	C07D 235/04	(2006.01)
C07C 255/00	(2006.01)	C07D 249/18	(2006.01)
C07C 271/28	(2006.01)	C07D 263/54	(2006.01)
C07C 275/28	(2006.01)	C07D 277/62	(2006.01)
C07C 307/10	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07C 311/03	(2006.01)	A61K 31/17	(2006.01)
C07D 209/18	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2014** **PCT/AU2014/000922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015** **WO15039172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2014** **E 14845828 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018** **EP 3046902**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la hipertensión y/o de la fibrosis**

30 Prioridad:

17.09.2013 AU 2013903571
17.09.2013 AU 2013903572

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2018

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 2 694 375 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 la hipertensión y/o de la fibrosis

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre compuestos novedosos y su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades cardiovasculares y, en particular, para el tratamiento de la prehipertensión, la hipertensión y/o de afecciones fibróticas.

La invención ha sido desarrollada fundamentalmente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades cardiovasculares y será descrita en lo que sigue con referencia a esta solicitud. Sin embargo, se apreciará que la invención no está limitada a este campo particular de uso.

10 Antecedentes de la invención

No debería considerarse en modo alguno que cualquier exposición de la técnica anterior en toda la memoria sea una admisión de que tal técnica sea conocida de forma generalizada o que forma parte del conocimiento general común en la técnica.

15 La hipertensión (presión arterial elevada) afecta al 26% de la población adulta del mundo entero, con una incidencia del 30-33% en los países occidentales. Se espera que la incidencia mundial de la hipertensión alcance el 29% antes de 2025 como consecuencia de la occidentalización de la India y de China. Los estudios actuales indican que menos del 20% de los pacientes con hipertensión logra su objetivo recomendado de presión arterial (PA) y que para lograr estos objetivos >75% de los pacientes requiere terapia con múltiples antihipertensivos. La prehipertensión (presión arterial ligeramente elevada) afecta a un 31% de los adultos en los EE. UU., y puede convertirse en hipertensión si no es tratada.

Todas las terapias actualmente disponibles tienen efectos secundarios:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): tos, edema angioneurótico, hiperkalemia;
- Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA): edema angioneurótico, hiperkalemia;
- Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): sofocos, edema de la pierna o el tobillo, estreñimiento;
- Diuréticos tiazídicos: diabetes de aparición reciente, gota, hiponatremia;
- Beta (β) bloqueadores: diabetes de aparición reciente, incapacidad de hacer ejercicio, bradicardia, ocultación de la hipoglucemia en diabéticos; y
- Antagonistas de la aldosterona - ginecomastia, menorragia, hiperkalemia.

35 La necesidad de usar terapia de combinación aumenta la probabilidad de que los pacientes experimenten efectos secundarios y, en consecuencia, de que no logren su objetivo de PA.

40 La hipertensión y la prehipertensión son un factor fundamental en el desarrollo de lesiones en el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos que dan lugar a la sustitución del tejido funcional normal por tejido cicatricial o fibrosis. Aunque algunos de los antihipertensivos actuales —inhibidores ECA, inhibidores de renina de ARA y antagonistas de la aldosterona— son capaces de ralentizar el avance de la sustitución del tejido funcional por fibrosis, ninguno ha demostrado revertir la fibrosis existente ni restaurar la arquitectura tisular normal. Existe, así, la necesidad de agentes que tengan eficacia en reducir significativamente la PA y, así, en lograr que una mayor proporción de pacientes logre el objetivo de PA con la terapia de un único agente y/o en revertir la fibrosis existente y/o en restaurar la arquitectura tisular normal.

45 El documento US 2011/0082109 A1 tiene como objetivo proporcionar un fármaco que posee un efecto inhibidor sobre el NHE3 (intercambiador de Na^+/H^+ de tipo 3). El documento WO 2004/000814 A1 está dirigido a compuestos que son 8-(bilaril)quinolinas sustituidas. El documento WO 2010/091876 A2 versa sobre antagonistas selectivos del receptor B1 de la bradiquinina (B1R) y sus usos para el tratamiento de afecciones y enfermedades.

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

50 Compendio de la invención

Los presentes inventores han descubierto, con sorpresa, que ciertos compuestos novedosos de terfenilo tienen efectos de disminución de la presión arterial y/o antifibróticos. Estos efectos pueden verse en estudios de dosificación intravenosa y/u oral.

Según un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto según la reivindicación 1.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según las reivindicaciones 2-6.

Según otro aspecto, la presente invención versa sobre la composición farmacéutica según la reivindicación 7.

5 Según otro aspecto, la presente invención versa sobre el uso según las reivindicaciones 8-14.

A no ser que el contexto requiera claramente algo distinto, en toda la descripción y las reivindicaciones, las palabras “comprende”, “que comprende” y similares han de ser interpretadas en un sentido incluyente, no excluyente o exhaustivo; es decir, en el sentido de “incluye, sin limitación”.

Breve descripción de las figuras

10 Figura 1: Síntesis de 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato.

Figura 2: Síntesis de T1, T2, T10 y T18.

Figura 3: Síntesis de dietil(carbamoilmetil)fosfonato.

Figura 4: Síntesis de T20.

Figura 5: Síntesis de T70.

15 Figura 6: Síntesis de T48.

Figura 7: Síntesis de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-il-trifluorometanosulfonato.

Figura 8: Síntesis de T25.

Figura 9: Síntesis de éster pinacol borónico de indolona.

Figura 10: Síntesis de T31.

20 Figura 11: Índice celular normalizado de referencia para diversos compuestos a tres concentraciones —62,5 μ M (barras abiertas), 125 μ M (barras rayadas) y 250 μ M (barras sólidas)—, en células de músculo liso vascular A10 de rata determinado usando el instrumento xCELLigence RTCA.

Figura 12: Índice celular normalizado de referencia para diversos compuestos a tres concentraciones —62,5 μ M (barras abiertas), 125 μ M (barras rayadas) y 250 μ M (barras sólidas)—, en células endoteliales aórticas bovinas determinado usando el instrumento xCELLigence RTCA.

Figura 13: Presiones arteriales sistólica (barras rayadas) y diastólica (barras abiertas) en controles y ratas hipertensivas espontáneas (RHE) tratadas con una dieta de sal al 2,2% después de 4 semanas de terapia. Se administraron T1, T2, T20, T31 y T48 a razón de 500pmol/kg/min en la solución de bebida (etanol al 5%) durante 4 semanas, se administró T70 a razón de 100 pmol/kg/min en la solución de bebida. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005 y **** p<0,0005 sistólica tratada con respecto a sistólica de control; # p<0,05, ## p<0,025 y ### p<0,005 diastólica tratada con respecto a diastólica de control.

Figura 14: Relación entre el índice celular normalizado de referencia para células musculares lisas vasculares A10 y la presión arterial sistólica para diversos compuestos.

Figura 15: Relación entre el índice celular normalizado de referencia para células endoteliales aórticas bovinas y la presión arterial sistólica para diversos compuestos.

Figura 16: Fibrosis miocárdica cuantificada por histomorfometría computarizada en secciones histológicas tincionadas con tinción tricrómica de Masson en RHE con una dieta de sal al 2,2% a las 14 semanas y después de 4 semanas de tratamiento con el fármaco en la solución de bebida o el control de vehículo. * p<0,005, ** p<0,001 y *** p<0,0005 con respecto al control de 18 semanas de tratamiento con vehículo. # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,005 y #### p<0,0005 en relación con el control de 14 semanas. Esta comparación indica la capacidad de revertir la patología existente.

Figura 17: Fibrosis intersticial del riñón cuantificada por histomorfometría computarizada en secciones histológicas tincionadas con tinción tricrómica de Masson en RHE con una dieta de sal al 2,2% a las 14 semanas y después de 4 semanas de tratamiento con el fármaco en la solución de bebida o el control de vehículo. * p<0,005, ** p<0,001 y *** p<0,0005 en relación con el control de 18 semanas de tratamiento con vehículo. # p<0,05 con respecto al control de 14 semanas. Esta comparación indica la capacidad de revertir la patología existente.

Figura 18: Relación entre el índice celular normalizado de referencia para células endoteliales aórticas bovinas y la fibrosis miocárdica para diversos compuestos.

Figura 19: Relación entre el índice celular normalizado de referencia para células endoteliales aórticas bovinas y la fibrosis intersticial renal para diversos compuestos.

Figura 20: Micrografías del corazón para ratas de control (A) y ratas tratadas durante cuatro semanas con 500pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) o T31 (E).

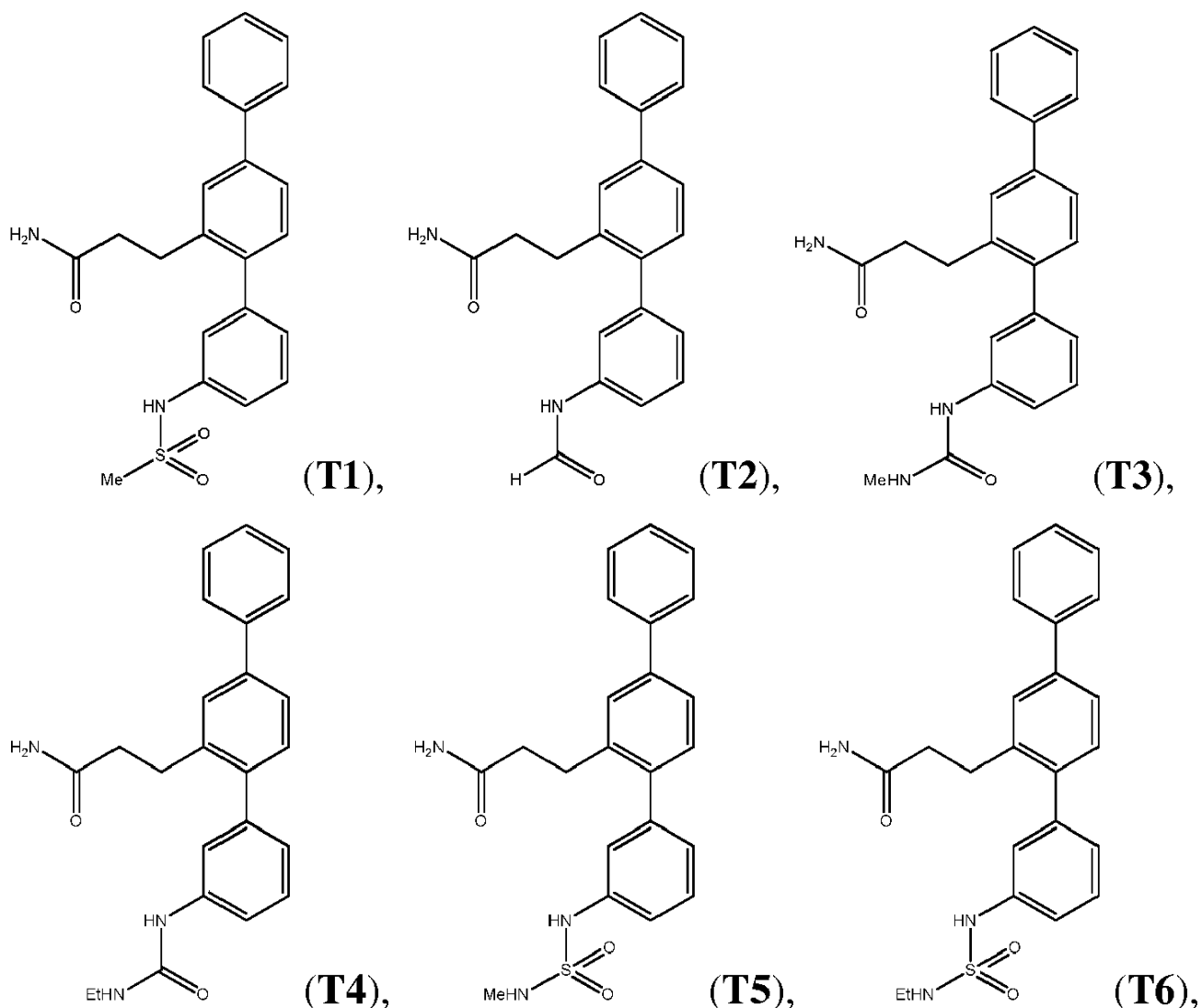
5 Figura 21: Micrografías del riñón para ratas de control (A) y ratas tratadas durante cuatro semanas con 500pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) o T31 (E).

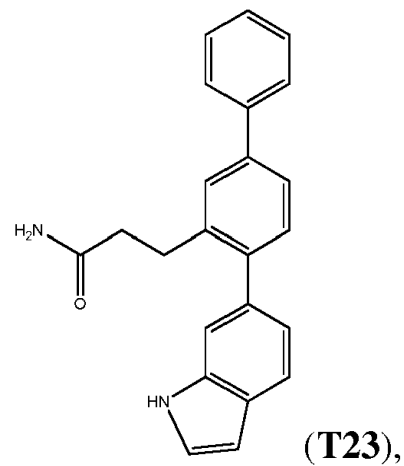
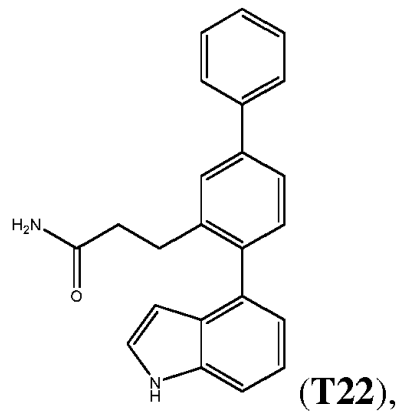
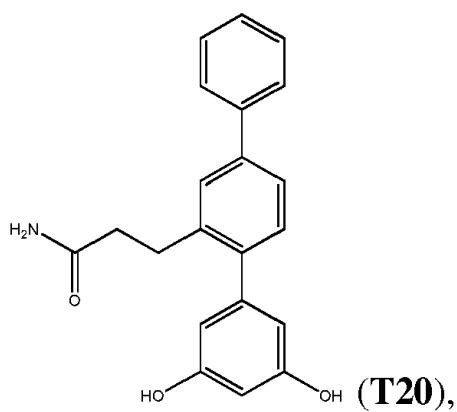
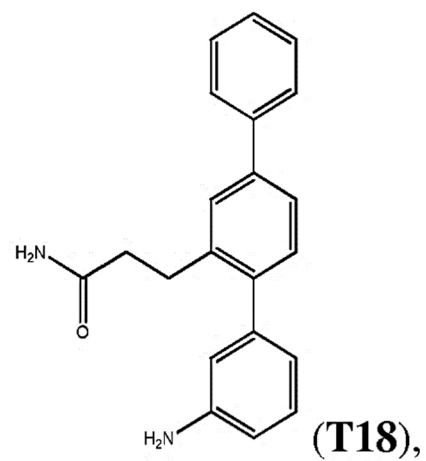
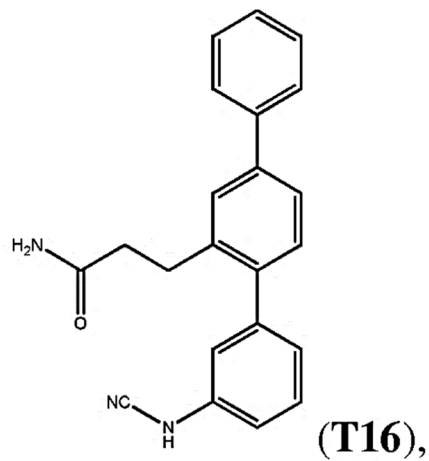
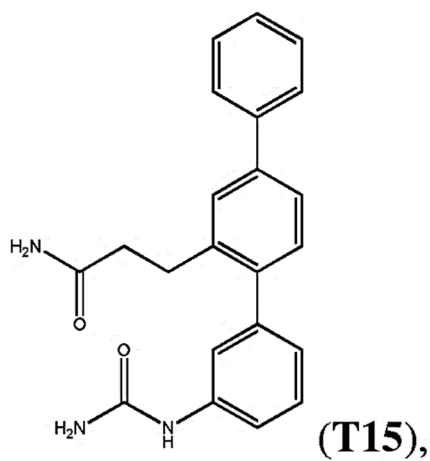
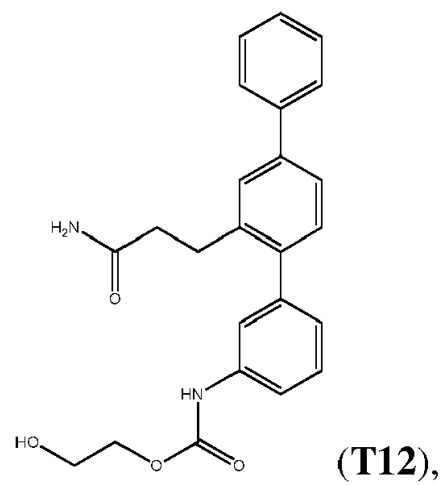
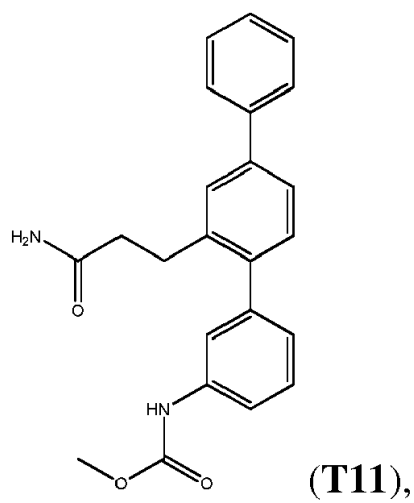
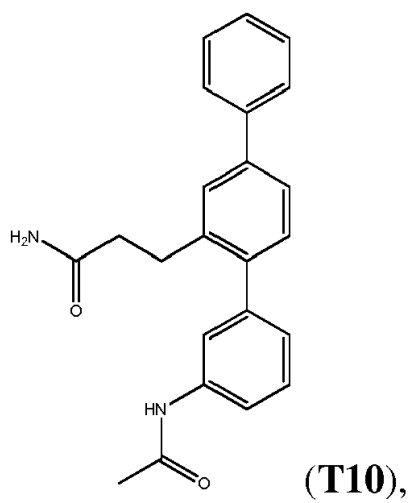
Descripción detallada de la invención

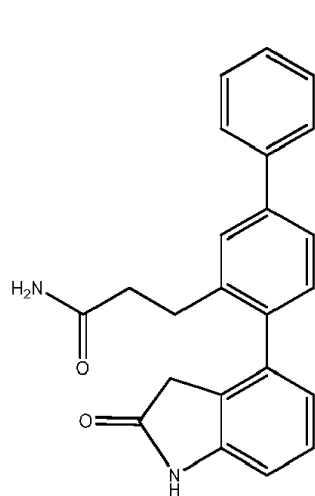
10 La presente invención versa sobre ciertos compuestos novedosos de terfenilo que presentan disminución de la presión y efectos antifibróticos en estudios de dosificación oral en un modelo animal experimental. Con respecto a la actividad antifibrótica, los compuestos de la presente invención son eficaces en la prevención de la fibrosis, ralentizando el avance de la fibrosis establecida y/o disminuyendo el grado de la fibrosis establecida (reversión). Estos son hallazgos importantes con respecto a la gama y a la gravedad de las afecciones que pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención están definidos por la reivindicación 1.

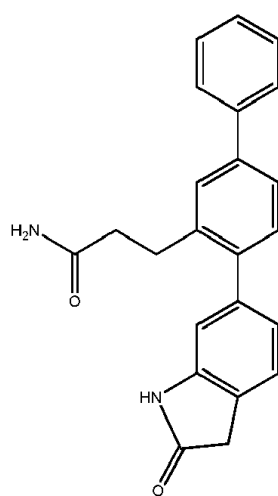
15 Los siguientes compuestos son ejemplos específicos, pero no limitantes, de los compuestos de la presente invención:



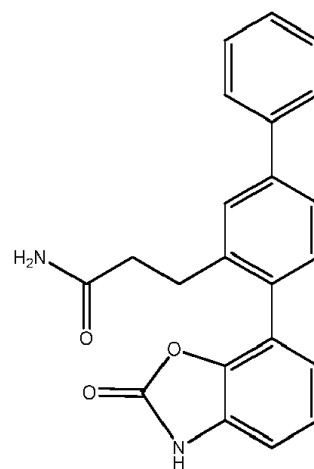




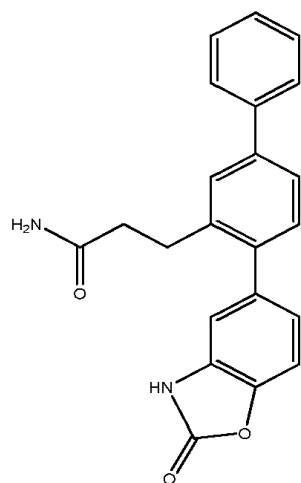
(T24),



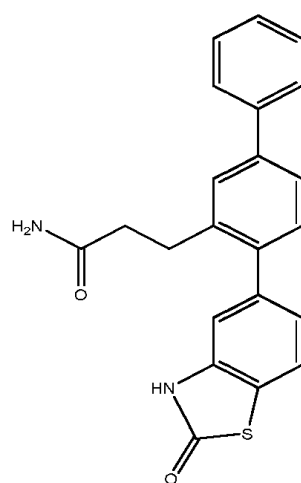
(T25),



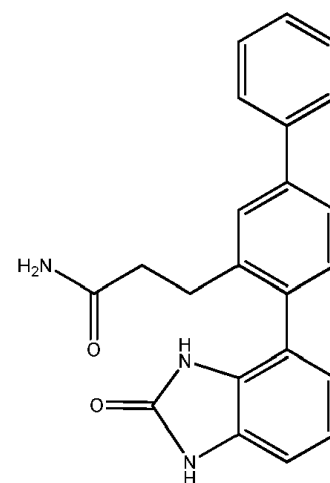
(T26),



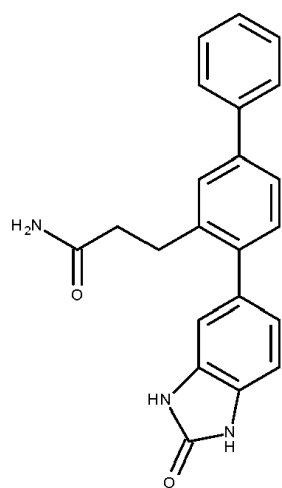
(T27),



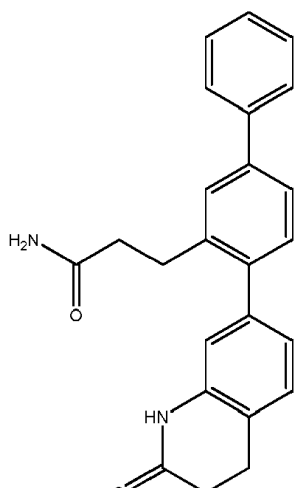
(T29),



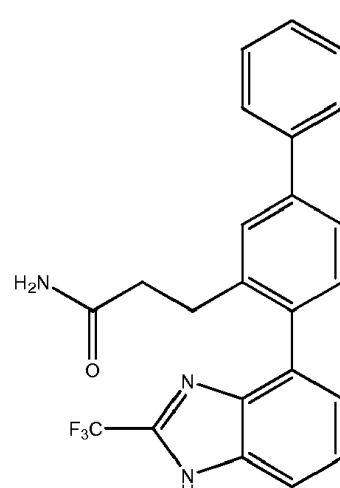
(T30),



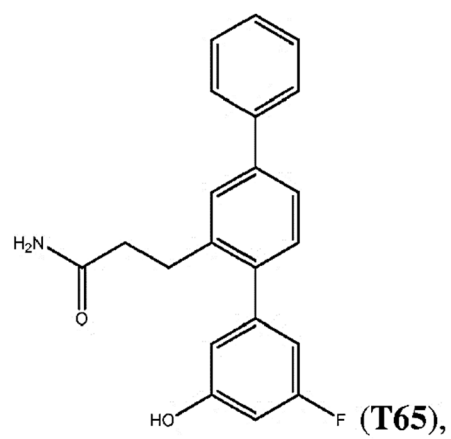
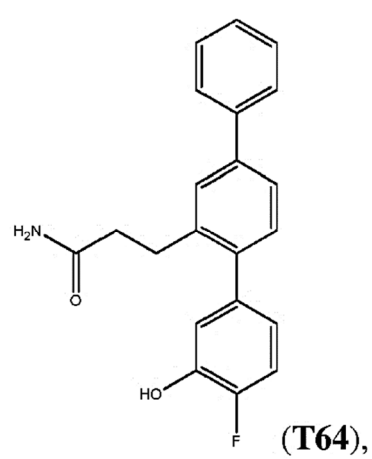
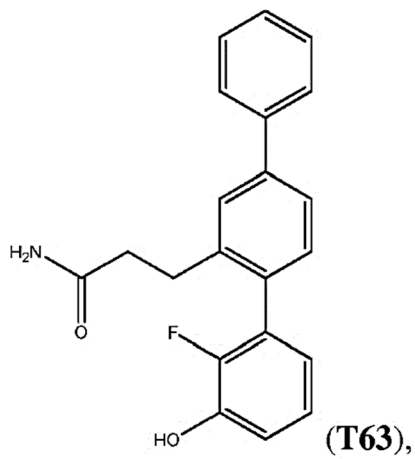
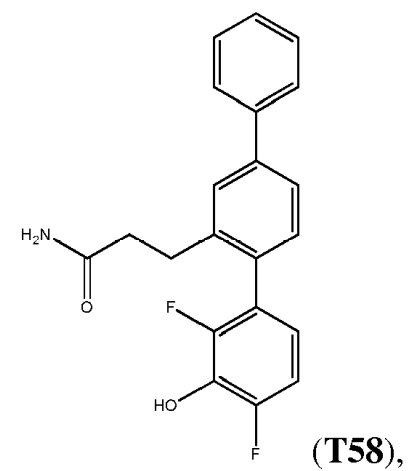
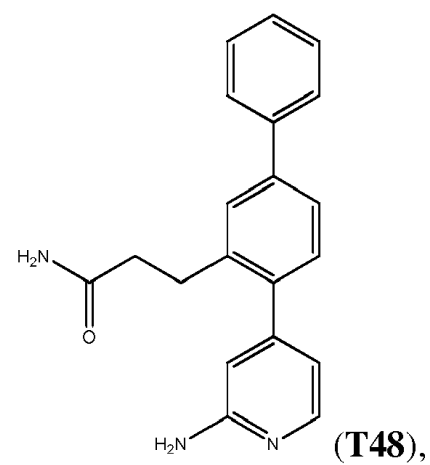
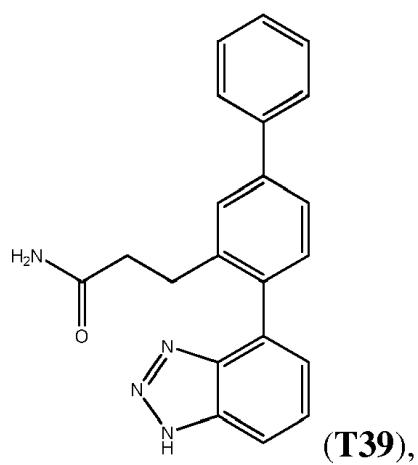
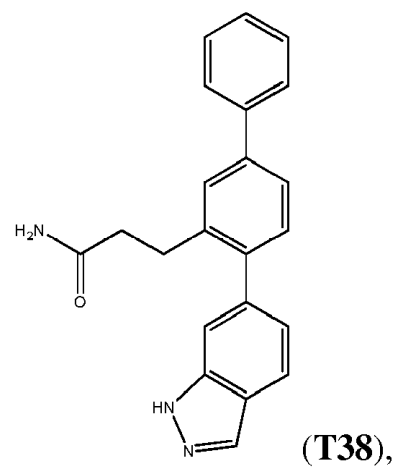
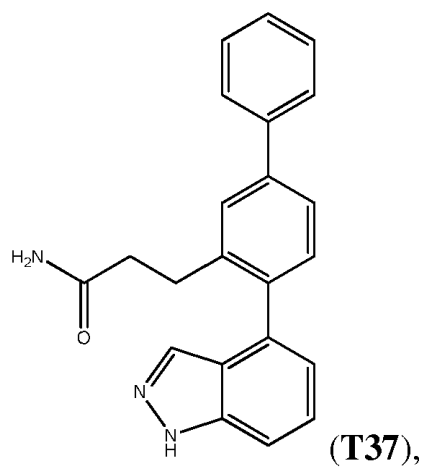
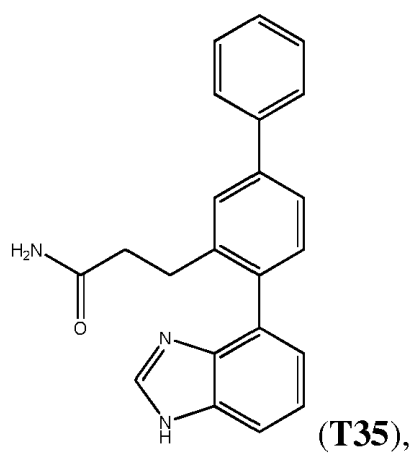
(T31),

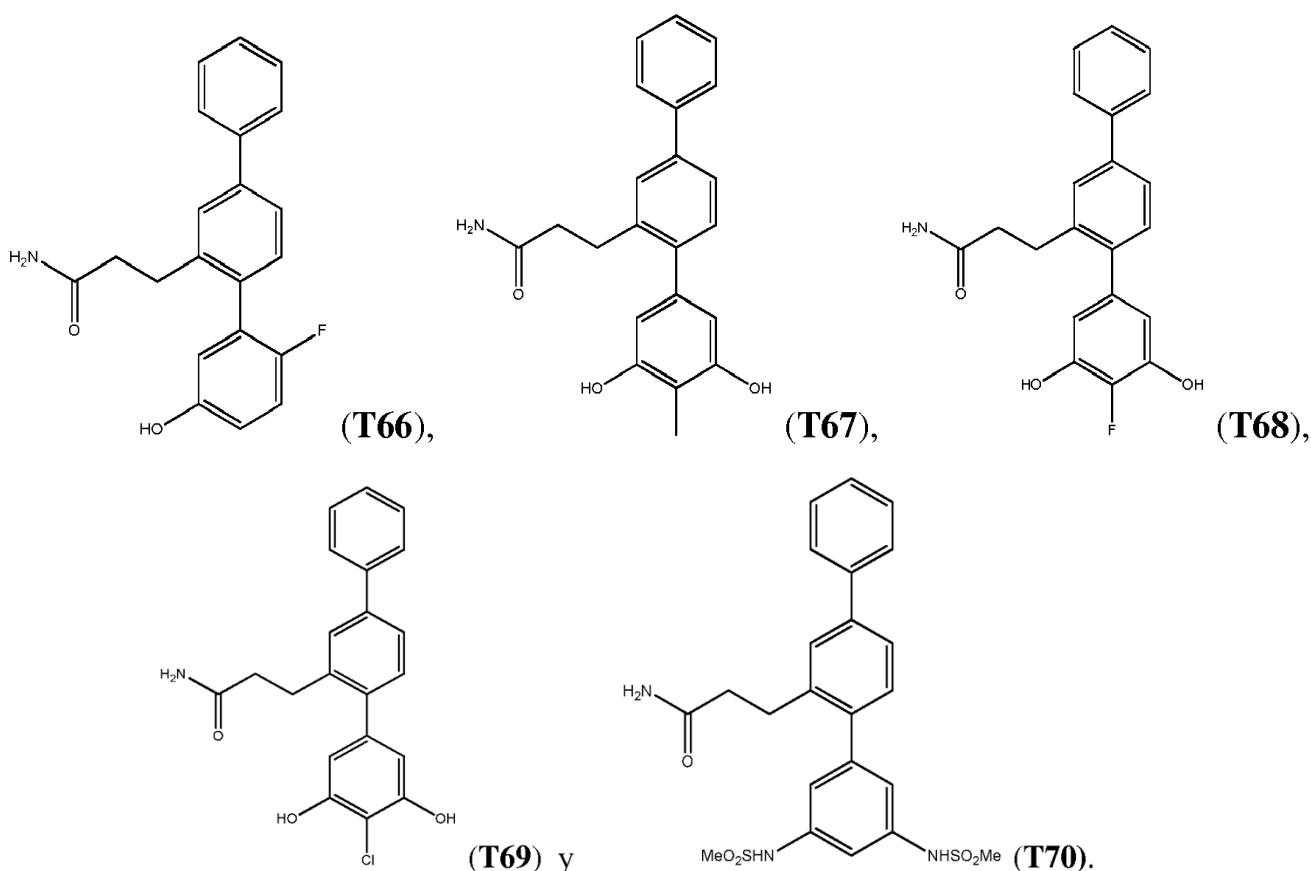


(T32),



(T33),





Según se usa en la presente memoria, el término “halo” designa -F, -Cl, -Br o -I; el término “hidroxi” significa -OH; el término “amino” significa -NH₂; y el término “amino sustituido” incluye -NHW, seleccionándose W entre -CN, -SO₂(X)_aY y -CO(X)_aY, siendo a 0 o 1, seleccionándose X entre -NH- y -O-, y seleccionándose Y entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

Según se usan en la presente memoria, las abreviaturas Me, Et, Ph, Ms representan metilo, etilo, fenilo y metanosulfonilo, respectivamente. En el primer número de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry* aparece una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con un dominio normal de la técnica; esta lista es presentada normalmente en una tabla titulada Standard List of Abbreviations (Lista estándar de abreviaturas). Las abreviaturas contenidas en dicha lista y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos con un dominio normal de la técnica son incorporadas a la presente memoria por referencia.

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

Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede ser preparado por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, separándose la mezcla diastereomérica resultante y escindiéndose el grupo auxiliar para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, pueden formarse sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activos, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros.

En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en los esquemas generales de reacciones como los descritos posteriormente, por ejemplo, o mediante modificaciones de los mismos, usando materiales de partida inmediatamente disponibles, reactivos y procedimientos convencionales de síntesis. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas en sí mismas, pero que no son mencionadas aquí.

La presente invención también contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición tanto de ácido como de base y se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos o bases libres, y que no son poco deseables biológicamente o de

otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables se forman con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, y pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado y su forma básica o ácida libre con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

- 5 El término “fibrosis” usado en el contexto de la presente invención incluye, sin limitación, fibrosis miocárdica y/o fibrosis renal.

Además del tratamiento de la fibrosis establecida, los compuestos de la presente invención pueden ser usados de forma profiláctica en sujetos en riesgo de desarrollar fibrosis. Como ejemplo de sujetos en la categoría de riesgo de desarrollo de fibrosis están los que padecen hipertensión, diabetes, miocarditis, cardiopatía isquémica, síndrome de Conn, feocromocitoma, predisposición genética, dieta con alto contenido en sal y/o que reciben fármacos usados en la quimioterapia contra el cáncer (como la daunorrubicina). El término “profiláctico” usado en el contexto de la presente invención abarca, entre otros, los tratamientos usados para prevenir o ralentizar el desarrollo de la fibrosis en el grupo de riesgo. Los sujetos a los que se puede administrar un tratamiento profiláctico ya pueden tener signos de insuficiencia cardíaca temprana en la ecocardiografía.

- 15 El término “hipertensión” usado en el contexto de la presente invención indica una presión arterial en adultos por encima de aproximadamente 139 mmHg en la sístole y/o por encima de aproximadamente 89 mmHg en la diástole.

El término “prehipertensión” usado en el contexto de la presente invención indica una presión arterial en adultos en el intervalo de aproximadamente 120-139 mmHg en la sístole y/o aproximadamente 80-89 mmHg en la diástole.

20 La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la presente invención, junto con excipientes farmacéuticos aceptables. La expresión “excipiente farmacéutico aceptable” usada en el contexto de la presente invención significa cualquier componente inactivo de la composición farmacéuticamente aceptable. Como es bien sabido en la técnica, los excipientes incluyen diluyentes, tampones, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, antioxidantes/conservantes, reguladores del pH, etc. Los excipientes se seleccionan en función de los aspectos físicos deseados de la forma posológica final: por ejemplo, la obtención de un comprimido con la dureza y la friabilidad deseadas que sea rápidamente dispersable y fácil de tragar, etc. La tasa de liberación deseada de la sustancia activa de la composición después de su ingestión también desempeña un papel en la elección de los excipientes. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir cualquier tipo de forma de dosificación, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones líquidas, de liberación retardada o sostenida, parches, sustancias aspiradas por vía nasal, aerosoles 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 el campo de la formulación farmacéutica y se basan en principios y composiciones bien establecidos descritos, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, 1995; en la *British Pharmacopoeia* de 2000 y textos y manuales de formulación similares.

35 Por ejemplo, cuando los compuestos o composiciones han de ser administrados de forma oral, pueden ser formulados como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o, para la administración parenteral, pueden ser formulados como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparación de infusiones en gotas o supositorios. Para la aplicación por la vía de la membrana mucosa oftálmica, pueden ser formulados como colirios o pomadas oculares. Estas formulaciones pueden ser preparadas por medios convencionales y, si se desea, el ingrediente activo puede ser mezclado con cualquier aditivo convencional, tal 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 recubrimiento.

45 Cuando el o los compuestos de la presente invención son administrados como fármacos, a seres humanos y animales, pueden ser dados por sí solos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (más preferentemente, del 0,5 al 90%) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosificación de un compuesto y la frecuencia de administración que deberían usarse también pueden ser fácilmente determinadas por el médico interviniente para producir la respuesta deseada. Aunque la dosificación variará dependiente de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno que ha de tratarse o prevenirse, la vía de administración y la forma posológica del fármaco, en general, una dosificación diaria entre 0,0001mg y 200 mg del compuesto de la presente invención puede ser una cantidad efectiva adecuada para un paciente humano adulto, y esta puede ser administrada en una sola dosis o en dosis divididas.

Un “paciente” o “sujeto” que ha de ser tratado por el presente método puede significar un sujeto humano o no humano.

Una “cantidad efectiva” de un compuesto concreto, con respecto a un método de tratamiento, se refiere a una cantidad del elemento terapéutico en una preparación que, cuando es aplicada como parte de una posología deseada, proporciona un beneficio según estándares clínicamente aceptables para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno particular.

La presente invención será descrita ahora en mayor detalle con referencia a ejemplos específicos, pero no limitantes, que describen composiciones y métodos de uso específicos. Sin embargo, ha de entenderse que se incluye la descripción detallada de procedimientos, composiciones y métodos específicos únicamente con el fin de ejemplificar la presente invención. No debería entenderse en modo alguno como una restricción de la amplia descripción del concepto de la invención según ha sido establecido anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato

En la Figura 1 se muestra la ruta sintética usada para preparar 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14). Sucintamente, se usó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y ácido fenilborónico para generar benzaldehído 2-hidrox-5-fenílico (13), al que se hizo reaccionar posteriormente con N-feniltriflamida para producir 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14).

Producción de 2-hidrox-5-fenilbenzaldehído (13)

Se agitaron aldehído 5-bromosalicílico (2,49 g, 12,4 mmol), ácido fenil borónico (1,51 g, 12,4 mmol), acetato de paladio (II) (14 mg, 0,5% molar) y carbonato potásico (5,14 g, 37,2 mmol) en agua desgasificada (75 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas, en atmósfera de argón. La reacción fue monitorizada por TLC (1:1 diclorometano/pentano). Se añadió agua (75 mL) y se acidificó la mezcla de reacción (pH 6) con HCl al 10%, extrayéndose luego con acetato etílico (3×). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, luego secados y concentrados. Se hizo que el material en bruto atravesara una columna corta de sílice, eluyendo con 1:1 diclorometano/pentano, recristalizándolo luego en acetato etílico/pentano, dando 2-hidrox-5-fenilbenzaldehído (1,89 g, 77%) como cristales amarillos oscuros (si se desea, puede triturarse con pentano en vez de recristalizarlo); *tf* 100-101°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 7,78-7,73 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,09-7,04 (m, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 196,9, 161,2, 139,6, 136,0, 133,6, 132,1, 129,2, 127,6, 126,8, 121,0, 118,4. EIMS: *m/z* 198 [M]⁺. HRMS calculada para C₁₃H₁₀O₂ 198,0675, hallada 198,0677.

Producción de 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14)

Se agitaron 2-hidrox-5-fenilbenzaldehído (13) (100 mg, 0,50 mmol), N-feniltriflamida (180,0 mg, 0,51 mmol) y carbonato potásico (209 mg, 1,51 mmol) en THF seco en un tubo sellado, y se calentaron a 120°C durante 6 minutos, usando irradiación de microondas. Se eliminó el disolvente a presión reducida; se añadieron agua y diclorometano y se separaron las capas. La capa acuosa fue extraída adicionalmente con diclorometano (2×). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (1×), luego secados y concentrados, purificados por cromatografía radial, eluyendo con 1:1 diclorometano/pentano, para dar 3-formilbifenil-4-il-trifluorometanosulfonato (143 mg, 86%) como un aceite transparente incoloro. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H); 8,17 (d, 1H, *J*=2,4 Hz); 7,89 (dd, 1H, *J*=8,6, 2,5 Hz); 7,63-7,36 (m, 6H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 186,5, 149,1, 142,3, 138,0, 134,1, 129,2, 129,1, 128,8, 128,6, 127,2, 122,9, 118,7 (q, *J*_{CF}=320,9 Hz). RMN ¹⁹F (188 MHz, CDCl₃) δ -73,2. EIMS: *m/z* 330 [M]⁺. HRMS calculada para C₁₄H₉F₃O₂S 330,0168, hallada 330,0163.

Ejemplo 2 - Síntesis de T1, T2, T10 y T18

En la Figura 2 se muestra la ruta sintética usada para preparar T1, T2, T10 y T18. Sucintamente, se acopló de forma cruzada 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) con ácido 3-nitrofenilborónico para producir nitro terfenilo (17), que luego experimentó una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18) para producir acrilamida terfenílica (19). La hidrogenólisis del compuesto 19 redujo simultáneamente los grupos olefina y nitro, produciendo 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18), que fue usada entonces para preparar 3-(3-(metilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T1) mediante una reacción con cloruro metanosulfonílico, 3-(3-formamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T2) mediante una reacción con ácido fórmico, y 3-(3-acetamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T10) mediante una reacción con anhídrido acético.

Se generó dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18) a partir de una reacción de Arbuzov entre 2-cloroacetamida y fosfito trietílico (preparado según se muestra en la Figura 3)

Producción de 3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (17)

Se colocaron 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (14) (4,15 g, 12,60 mmol), ácido 3-nitrofenilborónico (2,52 g, 15,10 mmol), fosfato potásico (4,01 g, 18,90 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,33 g, 0,28 mmol) en dioxano (50 mL) en un matraz de Schlenk, en atmósfera de argón. Se añadió 1,4-dioxano (2 mL) desgasificado y la mezcla fue purgada con argón. La mezcla de reacción fue calentada a 85°C hasta que se observó una conversión completa (monitorizada por GCMS); generalmente requirió tiempo de reacción durante la noche. El material en bruto fue purificado por cromatografía (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (0 - 25% de acetato etílico), dando 3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2-carbaldehído (17) como un sólido de color canela pálido (2,05 g, 67%) después de la recuperación del triflato no reaccionado (0,83 g); *tf* 113,6 - 116,3°C (Observación: Según RMN ¹H, el producto estaba contaminado con ~25% de 3,3'-dinitro-1,1'-bifenilo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H, *J* 8,0, 2,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,42 (m, 1H). RMN ¹³C (100 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 191,7, 147,8, 140,8, 140,5, 139,1, 138,4, 136,4, 133,8, 132,0, 131,9, 130,6, 129,9, 128,3, 127,0, 126,8, 124,2, 122,8. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 303,0880, C₁₉H₁₃NO₃ requiere 303,0890. EIMS: *m/z* 303 (M⁺, 100%), 256 (52).

Producción de (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (19)

Se disolvieron 3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2-carbaldehído (17) (2,35 g, 7,77 mmol) y dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18) (1,51 g, 7,75 mmol) en THF seco (100 mL), y se añadieron lentamente a una suspensión agitada enérgicamente de hidróxido potásico en polvo (0,86 g, 15,40 mmol). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el material se precipitó de la mezcla de reacción por adición de agua y éter dietílico, dando (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) (1,8 g, 82%) como un sólido de color limón pálido. Una pequeña porción fue purificada por cromatografía (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en DCM (0 - 20% de acetato etílico) para la caracterización, dando (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) como un sólido incoloro; *tf* 206 - 210°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 5H), 7,56 - 7,41 (m, 4H), 7,49 (br s, 1H), 7,33 (d, 1H, *J* 15,7 Hz), 7,15 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, *J* 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,2, 147,8, 140,9, 140,6, 139,1, 138,3, 136,5, 136,2, 133,4, 131,1, 130,0, 129,0, 128,0, 127,8, 126,8, 125,0, 124,8, 123,8, 122,5. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺344,1153, C₂₁H₁₆N₂O₃ requiere 344,1155. EIMS: *m/z* 344 (M⁺, 37%), 326 (50), 252 (100).

Producción de 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18)

A una solución de (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) (1,70 g, 4,94 mmol) en metanol (50 mL) y acetato etílico (25 mL) se añadió un 10% de paladio sobre carbono (50% de agua en peso). La mezcla de reacción fue agitada enérgicamente en un autoclave en hidrógeno a 965,27 kPa durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, lavando bien con metanol y acetato etílico. El filtrado fue concentrado y luego preabsorbido en Celite y fue cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (0 - 3% de metanol). Se combinaron fracciones que contenían una única mancha en TLC, dando 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) como un sólido incoloro (0,92 g, 59%); *tf* 157,3 - 157,9°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, 2H, *J* 7,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,19 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,74 (br s, 1H), 6,57 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 5,13 (br s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,31 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,5, 148,5, 141,5, 141,3, 140,1, 139,1, 128,8, 130,1, 128,9, 128,7, 127,3, 127,1, 126,6, 124,0, 116,5, 114,4, 112,6, 36,4, 28,3. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 316,1566, C₂₁H₂₀N₂O requiere 316,1570. EIMS: *m/z* 316 (M⁺, 100%). Pureza HPLC (40% ACN / H₂O, 258 nm): 100,0%.

Producción de 3-(3-(metilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T1)

A una suspensión de 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,50 g, 1,57 mmol) en DCM (7 mL), enfriada hasta -5°C, se añadió trietilamina (0,33 mL, 2,36 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro metanosulfónico (0,21 g, 1,83 mmol) a tal velocidad que se mantenga la temperatura por debajo de 0°C (~20 minutos). La mezcla de reacción fue dividida entre ácido clorhídrico 2M y acetato etílico y se separaron las capas. La fase orgánica fue lavada de nuevo con ácido clorhídrico 2M, una solución saturada de bicarbonato y salmuera. El material en bruto fue preabsorbido en Celite y fue cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (0 - 3% de metanol). Se combinaron fracciones semejantes para dar 3-(3-(metilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T1) como agujas finas incoloras (0,25 g, 41%); *tf* 166,7 - 168,4°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (br s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 199, (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,43 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 141,8, 139,9 (dos señales coincidentes), 139,5, 139,1, 138,4, 130,3, 129,3, 128,9, 127,5, 127,4, 126,7, 124,4, 124,3, 119,9, 118,2, 39,3, 36,2, 28,3. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 394,1341, C₂₂H₁₂N₂O₃S requiere 394,1346. EIMS: *m/z* 394 (M⁺, 12%), 376 (22), 256 (100). Pureza HPLC (40% ACN / H₂O, 256 nm): 99,84%.

Producción de 3-(3-formamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T2)

Se calentó a reflujo durante 5 horas una solución de 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,41 g, 1,30 mmol) en ácido fórmico (5 mL) fue calentada, luego se concentró hasta su secado. El material en bruto fue preabsorbido en Celite y luego cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (0 - 5% de metanol). Se combinaron fracciones semejantes para dar 3-(3-formamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T2) como un sólido incoloro (0,21 g, 47%); *tf* 213°C. Se presentó como una mezcla de isómeros amídicos *E* y *Z*. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s) y 10,22 (d, *J* 11,0 Hz; 1H), 8,88 (d, *J* 11,0 Hz) y 8,31 (d, *J* 1,8 Hz; 1H), 7,70 (m, 2H), 7,63 - 7,19 (m, 10H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 162,7, 159,7, 142,0, 141,4, 140,2, 140,0, 139,9, 139,4, 139,3, 139,1, 138,3, 138,2, 130,2, 129,3, 128,9, 128,8, 127,5, 127,3, 126,7, 124,3, 124,2, 119,6, 117,8, 117,7, 116,0, 36,2, 28,2 (varias señales fueron coincidentes). EIMS: *m/z* Hallado: M⁺344,1518, C₂₂H₂₀N₂O₂ requiere 344,1519. EIMS: *m/z* 344 (M⁺, 20%), 299 (34), 254 (100). Pureza HPLC (50% ACN / H₂O, 255 nm): 99,53%.

Producción de 3-(3-acetamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T10)

Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas una solución de 3-(3-amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,42 g, 1,33 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,04 g, cat.) en anhídrido acético (7 mL). La mezcla de reacción fue dividida entre agua y acetato etílico. Se separaron las capas y la fase orgánica fue lavada con agua (2×) y salmuera

y filtrada a través de un tapón de gel de 60 de sílice, lavando bien con acetato etílico. El filtrado fue concentrado hasta su secado y recristalizado en metanol y 1,2-dicloroetano, dando 3-(3-acetamido-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T10) como un sólido beis (0,36 g, 75%); *tf* 208 - 209°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (br s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, 7,7 Hz), 6,75 (br s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 168,4, 141,2, 140,4, 139,9, 139,3, 139,2, 139,1, 130,2, 128,9, 128,6, 127,4, 127,3, 126,7, 124,2, 123,6, 119,4, 117,5, 36,2, 28,2, 24,1. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 358,1666, C₂₃H₂₂N₂O₂ requiere 358,1676. EIMS: *m/z* 358 (M⁺, 8%), 299 (33), 254 (100). Pureza HPLC (50% ACN / H₂O, 255 nm): 99,53%.

Ejemplo 3 - Síntesis de T20

En la Figura 4 se muestra la ruta sintética usada para preparar T20. Sucintamente, se acopló de forma cruzada 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) con ácido 3,5-dimetoxifenilborónico to produce dimetoxi terfenilo (20), que luego experimentó una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18), dando acrilamida terfenilica (21). La hidrogenólisis del compuesto 21 produjo propanamida (22), que, posteriormente, fue desmetilada usando tribromuro de boro, dando T20.

Producción de 3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-carbaldehído (20)

A una solución de ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (4,0 g, 22,0 mmol), 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) (6,6 g, 20,0 mmol) y carbonato sódico (47,2 g, 40,0 mmol) en dioxano/etanol/H₂O desgasificado (5:1:1, 165 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,16 g, 1,0 mmol). La reacción fue calentada a 110°C durante 2 horas en un tubo sellado. El análisis por vTLC (1:2 DCM/PE) indicó que el triflato había sido consumido. La reacción fue concentrada, luego rebajada en agua y extraída con acetato etílico (3×). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera, luego secados (MgSO₄) y concentrados. El material en bruto fue filtrado a través de una columna corta de sílice, eluyendo con 1:1 DCM:PE, dando 3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-carbaldehído (20) (6,1 g, 96%) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, *J* 1,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* 2,1, 8,0 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 4H), 6,56 (s, coincidente, 38), 3,84 (s, 6H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 192,4, 160,9, 144,8, 140,9, 139,6, 134,2, 132,0, 131,1, 129,1, 128,1, 127,2, 125,8, 108,6, 100,2, 55,6 (no se observó una señal). EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 318,1255, C₂₁H₁₈O₃ requiere 318,1250. EIMS: *m/z* 318 (M⁺, 55%).

Producción de (E/Z)-3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (21)

Se disolvieron 3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-carbaldehído (20) (6,1 g, 19,1 mmol) y dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18) (3,7 g, 19,1 mmol) en THF seco (180 mL), y se añadieron lentamente a una suspensión agitada enérgicamente de KOH en polvo (2,1 g, 38,2 mmol) en THF (70 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de argón. El análisis por TLC (1:2 DCM:PE) indicó que el carbaldehído había sido consumido. El THF fue eliminado a presión reducida, y el residuo rebajado en agua y extraído con DCM (×3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (×1) luego secados (MgSO₄) y concentrados hasta ~50 mL. La solución fue filtrada a través de una columna corta de sílice eluyendo con DCM, dando (E/Z)-3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (21) (2,5 g, 36%) como una espuma anaranjada. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H, *J* 1,7 Hz); 7,78 - 7,56 (m, 4H); 7,53 - 7,32 (m, 4H); 6,54 - 6,38 (m, 4H); 5,70 (brs, 2H); 3,81 (s, 6H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 167,9, 160,8, 141,8, 141,7, 141,4, 140,9, 140,5, 133,4, 130,9, 129,1, 128,4, 127,9, 127,3, 125,7, 121,5, 108,3, 100,1, 55,7. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 359,1504, C₂₃H₂₁O₃N requiere 359,1516. EIMS: *m/z* 359 (M⁺, 3%).

Producción de 3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (22)

Se agitaron (E/Z)-3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (21) (2,5 g, 6,9 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (50% en peso en H₂O, 1,0 g) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 344,74 kPa durante 2 horas. La mezcla de reacción fue filtrada por gravedad a través de papel GF lavando a fondo con metanol, luego fue concentrada. A continuación, el residuo fue rebajado en DCM y filtrado por gravedad a través de papel GF, lavando a fondo con DCM, luego fue concentrado. El material en bruto fue filtrado entonces a través de una columna corta de sílice, lavando a fondo con DCM, eluyendo luego el compuesto deseado con 1:49 metanol:DCM, dando 3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (22) (2,2 g, 90%) como un sólido blanco. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,24 (m, 8H); 6,50 (m, 3H); 5,78 (br s, 1H); 5,34 (br s, 1H); 3,82 (s, 6H); 3,05 (m, 2H); 2,39 (m, 2H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174,8, 160,8, 143,3, 141,0, 140,8, 140,8, 138,6, 130,6, 129,0, 128,1, 127,6, 127,2, 125,1, 107,6, 99,2, 55,5, 37,2, 29,2. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 361,1672, C₂₃H₂₃O₃N requiere 361,1672. EIMS: *m/z* 361 (M⁺, 100%).

Producción de 3-(3,5-dihidroxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T20)

Se disolvió una solución de 3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (22) (500 mg, 1,4 mmol) en DCM seco (5 mL) y se la enfrió hasta -78°C, en atmósfera de argón. Se añadió tribromuro de boro (2,9 mL, 2,9 mmol, solución 1,0 M en hexanos) y se dejó que la reacción se calentase durante la noche hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se enfrió la solución (baño de hielo/agua) y se añadieron lentamente agua (5 mL) y metanol (2 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa fue extraída adicionalmente con DCM (×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico 1,0 M (×1), agua (×1) y salmuera (×1), luego fueron secados (MgSO₄) y concentrados, purificados por cromatografía radial usando una elución de gradiente (DCM → 4:96 metanol:DCM → 6:94 metanol:DCM → 8:92

metanol:DCM, dando 3-(3,5-dihidroxi-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T20) (122 mg, 26%) como un sólido blanco; t_f 232 - 233°C. RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (brs, 2H); 7,72 - 7,64 (m, 2H); 7,58 (d, 1H, J 1,8 Hz); 7,53 - 7,33 (m, 4H); 7,24 (superposición, brs, 1H); 7,18 (superposición, d, 1H, J 7,9 Hz); 6,75 (brs, 1H); 6,23 (t, 1H, J 2,1); 6,15 (d, 2H, J 2,1 Hz); 2,84 (m, 2H); 2,31 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173,5, 158,1, 142,6, 140,9, 140,0, 139,0, 138,9, 129,9, 128,9, 127,3, 127,1, 126,6, 124,1, 107,1, 101,2, 36,3, 28,2. EIMS: m/z Hallado: M^{+} 333,1344, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ requiere 333,1359. EIMS: m/z 333 (M^{+} , 94%). Pureza HPLC (40% ACN / H_2O , 264 nm): 95,97%.

Ejemplo 4 - Síntesis de T70

En la Figura 5 se muestra la ruta sintética usada para preparar T70. Sucintamente, se acopló de forma cruzada 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (14) con éster pinacol borónico 3,5-dinitrofenílico (34) [preparado a partir de una reacción entre 1-yodo-3,5-dinitrobenceno y bis(pinacolato)diborano] para proporcionar 3,5-dinitroterfenilo (35). Una reacción posterior de Horner-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoi)metilfosfonato (18) dio 3,5-acrilamida dinitroterfenilica (36). A continuación, el compuesto 36 fue hidrogenado, dando propanamida (37), a la que se hizo reaccionar con cloruro metanosulfonílico para producir T70.

Producción de 2-(3,5-dinitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34)

Se agitaron a 70°C durante 17 horas 1-yodo-3,5-dinitrobenceno (5,00 g, 17,00 mmol), bispinacolatodibórico (4,75 g, 18,7 mmol), acetato potásico (5,00 g, 51,00 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,35 g, 0,48 mmol) en DMSO (80 mL). La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato etílico, luego lavada con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. El material en bruto fue preabsorbido en Celite, luego cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (0 - 100% de acetato etílico). Se combinaron fracciones semejantes para dar 2-(3,5-dinitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34) como un sólido amarillo pálido (2,10 g, 40%); t_f 144,0 - 148,0°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (t, 1H, J 2,2 Hz), 8,90 (d, 2H, J 2,2 Hz), 1,37, (s, 12H).

Producción de 3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (35)

Se preparó según el método de P5, a partir de 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (14) (1,77 g, 5,36 mmol), 2-(3,5-dinitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34) (1,81 g, 6,16 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,44 g, 0,38 mmol) y carbonato sódico acuoso (1M) (11,0 mL, 11,0 mmol) en tolueno (36 mL) y etanol (7 mL). De la superficie de contacto durante la extracción se filtró un sólido que resultó ser el producto deseado (0,86 g, 46%). El extracto de acetato etílico fue purificado por cromatografía (DCVC) eluyendo con un gradiente de diclorometano en heptano (10 - 50% DCM), dando una cantidad adicional de 3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (35) como un sólido de color canela pálido (0,62 g, 33%) (Rendimiento total: 79%); t_f 209 - 212°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,83 (d, 2H, J 7,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 192,0, 147,9, 141,2, 138,2, 138,1, 134,0, 132,3, 131,8, 130,0, 129,3, 128,5 (dos señales coincidentes), 126,9, 117,7 (no se observó una señal). EIMS: m/z Hallado: M^{+} 348,0731, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere 348,0741. EIMS: m/z 348 (M^{+} , 100%).

Producción de (E)-3-(3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (36)

Se preparó según el método usado para generar el compuesto 19, a partir de 3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (35) (1,75 g, 5,03 mmol), dietil(carbamoi)metilfosfonato (18) (1,09 g, 5,59 mmol) e hidróxido sódico (0,50 g, 12,50 mmol) en THF (70 mL). El sólido en bruto fue recrystalizado en acetona, dando (E)-3-(3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (36) como un sólido de color canela pálido (1,40 g, 72%); t_f 221 - 223°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,80 (d, 2H, J 7,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 7,32 (d, 1H, $^3J_{\text{trans}}$ 15,7 Hz), 7,16 (br s, 1H), 6,76 (d, 1H, $^3J_{\text{trans}}$ 15,7 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166,1, 148,0, 142,4, 141,3, 138,9, 136,2, 135,9, 133,8, 131,3, 129,7, 129,1, 128,2, 127,8, 126,9, 126,1, 125,3, 117,6. EIMS: m/z Hallado: M^{+} 389,1000, $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere 389,1006. EIMS: m/z 389 (M^{+} , 42%), 252 (100).

Producción de 3-(3,5-diamino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (37)

Se preparó según el método usado para generar T18, a partir de (E)-3-(3,5-dinitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (36) (1,40 g, 3,60 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (50% de agua en peso) (0,28 g) en metanol (40 mL). El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado fue concentrado hasta su secado, dando 3-(3,5-diamino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (37) como un sólido de color canela (1,07 g, 90%); t_f 87,4 - 90,6°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H, J 7,9 Hz), 6,76 (br s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,75 (m, 2H), 4,79 (br s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,31 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173,7, 148,9, 142,2, 141,9, 140,2, 139,0, 138,4, 129,9, 128,9, 127,2, 127,0, 126,6, 123,8, 104,0, 98,7, 36,6, 28,4. EIMS: m/z Hallado: M^{+} 331,1678, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ requiere 331,1679. EIMS: m/z 331 (M^{+} , 67%), 287 (100), 273 (72).

Producción de 3-(3,5-di(metilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T70)

Se preparó según el método usado para generar T1, a partir de 3-(3,5-diamino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (37) (0,46 g, 1,38 mmol), cloruro metanosulfonílico (2,56 mL, 3,30 mmol) y trietilamina (0,58 mL, 4,14 mmol) en DCM (15 mL). El material en bruto fue purificado por cromatografía (DCVC) eluyendo con un gradiente de metanol en DCM

(0 - 5% metanol) y luego cromatografía radial eluyendo con metanol al 3% en DCM, dando 3-(3,5-dimetilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]propanamida (T70) como un sólido beis (0,15 g, 22%); *tf* 227 - 230°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, *J* 1,9 Hz), 7,55 (dd, 1H, *J* 1,9, 7,9 Hz), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 7,24 (br s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, 2H, *J* 1,9 Hz), 6,77 (br s, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,83 (t, 2H, *J* 8,0 Hz), 2,32 (t, 2H, *J* 8,0 Hz). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 142,6, 139,8, 139,6, 139,5, 139,3, 139,1, 130,1, 128,9, 127,5 (dos señales coincidentes), 126,7, 124,4, 114,8, 108,8, 39,3, 36,3, 28,3. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 487,1226, C₂₃H₂₅N₃O₅³²S₂ requiere 487,1230. EIMS: *m/z* 487 (M⁺, 4%), 408 (75), 349 (100), 271 (78). Pureza HPLC (40% ACN / H₂O, 264 nm): 94,72%.

Ejemplo 5 - Síntesis de T48

En la Figura 6 se muestra la ruta sintética usada para preparar T48. Sucintamente, se acopló de forma cruzada 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (14) con éster pinacol borónico piridílico (30 - Ihle, N. C.; Krause, A. E. *J. Org.Chem.* 1996, 61, 4810) para producir terarilo (31), el cual experimentó entonces una reacción de Homer-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18), produciendo acrilamida terarílica (32). La hidrogenación del compuesto 32 produjo propanamida (33), que fue desprotegida posteriormente, dando T48.

Producción de *terc*-butil (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato (30)

Se agitó éster pinacólico del ácido 2-aminopiridina-4-borónico (2,0 g, 9,1 mmol) como una suspensión en *terc*-butanol (30 mL), en atmósfera de argón. Se añadió lentamente el anhídrido de Boc (2,20 g, 10,0 mmol) en *terc*-butanol (20 mL), y la reacción fue agitada a 35°C durante 18 horas. El análisis por RMN ¹H demostró que el material de partida de éster pinacólico se había consumido. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida, y el material en bruto fue agitado en agua durante 5 minutos. El sólido fue recogido por filtración y secado al vacío a 50°C, dando *terc*-butil (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato (31) como un sólido blanco (2,9 g, 98%); *tf* 172 - 178,0°C. (Lit. 188 - 193°C). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (br s, 1H), 8,26 (dd, 1H, *J* 0,9, 4,8 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, *J* 0,7, 4,8 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,31 (s, 12H).

Producción de *terc*-butil (4-(3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (31)

A una solución de *terc*-butil (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato (30) (2,9 g, 8,9 mmol), 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) (2,7 g, 8,1 mmol) y carbonato sódico (1,7 g, 16,2 mmol) en una mezcla desgasificada de dioxano/etanol/H₂O (5:1:1, 75 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (467 mg, 0,40 mmol). La reacción fue calentada a 110°C durante 2 horas en un tubo sellado. El análisis por RMN ¹H indicó que el triflato había sido consumido. La reacción fue concentrada, luego rebajada en DCM y vertida en agua. Se separaron las capas y la fase acuosa fue extraída adicionalmente con DCM (2×). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (×1) y salmuera, luego secados y concentrados hasta un volumen de aproximadamente 20 - 30 mL. La solución fue filtrada a través de una columna corta de sílice eluyendo con DCM, dando *terc*-butil (4-(3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (31) como un sólido amarillo (1,5 g, 48%); *tf* 168,8 - 171,5°C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (superposición s, 1H), 9,98 (superposición, br s, 1H), 8,35 (dd, 1H, *J* 0,7, 5,1 Hz), 8,20 (d, 1H, *J* 1,9 Hz), 8,10 (dd, 1H, *J* 2,1, 8,0 Hz), 7,88 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,59 - 7,40 (m, 3H), 7,16 (dd, 1H, *J* 1,6, 5,1 Hz), 1,47 (s, 9H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 191,4, 152,8, 152,6, 147,8, 146,8, 141,2, 140,7, 138,4, 133,6, 132,0, 131,2, 129,2, 128,3, 126,8, 126,1, 119,4, 112,8, 79,7, 28,0. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 374,1611, C₂₃H₂₂O₃N₂ requiere 374,1625. EIMS: *m/z* 374 (M⁺, 7%), 57 (100).

Producción de (*E*)-*terc*-butil (4-(3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (32)

Se preparó según el método usado para generar el compuesto 19, a partir de *terc*-butil (4-(3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (31) (1,44 g, 3,85 mmol), dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18) (0,75 g, 3,85 mmol) e hidróxido sódico (0,31 g, 7,70 mmol) en THF (40 mL). De la mezcla de reacción se precipitó (*E*)-*terc*-butil (4-(3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (32) tras la adición de agua y éter dietílico como un sólido incoloro (1,32 g, 83%); *tf* 179,5 - 182,2°C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H); 8,33 (m, 1H); 7,99 (d, 1H, *J* 1,6 Hz); 7,82-7,73 (m, 4H); 7,58-7,42 (m, 5H); 7,34 (d, 1H, *J* 15,8 Hz); 7,14 (br s, 1H); 6,99 (dd, 1H, *J* 1,5, 5,1 Hz); 6,77 (d, 1H, *J* 15,7 Hz); 1,46 (s, 9H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,3, 152,7, 149,0, 147,7, 140,6, 139,2, 138,7, 136,4, 133,1, 130,4, 129,0, 128,0, 127,7, 126,8, 124,6, 124,6, 119,2, 112,5, 79,7, 28,0. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 415,1873, C₂₂H₂₅O₃N₃ requiere 415,1890. EIMS: *m/z* 415 (M⁺, 5%), 315 (58), 297 (64), 271 (100).

Producción de *terc*-butil (4-(3-(3-amino-3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (33)

Se preparó según el método usado para preparar T18, a partir de (*E*)-*terc*-butil (4-(3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (32) (1,17 g, 2,80 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (50% de agua en peso) (0,50 g) en metanol (75 mL). El filtrado se concentró, dando *terc*-butil (4-(3-(3-amino-3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (33) como un sólido incoloro (1,05 g, 89%); *tf* 161,5 - 164,5°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,2, 152,8, 152,6, 150,3, 147,6, 140,1, 139,7, 138,9, 138,2, 129,8, 128,9, 127,6, 127,5, 126,7, 124,5, 118,8, 112,4, 79,6, 36,1, 28,04, 28,00. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 417,2028, C₂₅H₂₇N₃O₃ requiere 417,2047. EIMS: *m/z* 417 (M⁺, 5%), 317 (15), 284 (89), 258 (100).

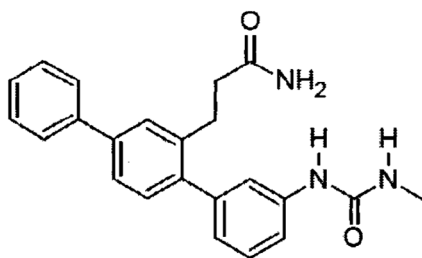
Producción de 3-(4-(2-aminopiridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T48)

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de *terc-butil* (4-(3-(3-amino-3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato (33) (0,94 g, 2,26 mmol) y TFA (7,0 mL) en DCM (10mL). La mezcla de reacción fue dividida con agua helada y acetato etílico, luego neutralizada con hidróxido sódico (~pH 6), luego basificada a pH 10 con una solución de carbonato sódico 1M. El material en bruto fue recogido por filtración, luego recristalizado en metanol, dando 3-(4-(2-aminopiridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T48) como un sólido incoloro (0,48 g, 67 %); *tf* 248 - 249°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (d, 1H, *J* 5,2 Hz), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,48 (d, 1H, *J* 5,2 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, *J* 7,9 Hz), 2,33 (t, 2H, *J* 7,9 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,3, 159,9, 149,4, 147,7, 139,8, 139,7, 139,0, 138,9, 129,6, 128,9, 127,5, 127,4, 126,7, 124,4, 112,7, 107,8, 36,2, 28,1. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 317,1516, C₂₀H₁₉N₃O requiere 317,1523. EIMS: *m/z* 317 (M⁺, 12%), 273 (53), 258 (100). Pureza HPLC (35% ACN / 0,1% TFA, 291 nm): 98,76%.

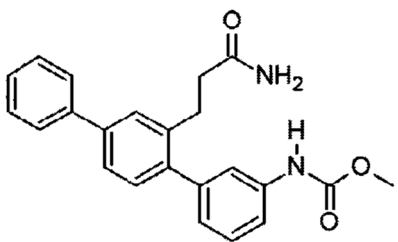
Ejemplo 6 - Síntesis de T3, T11, T12 y T15 a partir de T18

Se añadió una solución de 3-(3-amino-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T18 - producido en el Ejemplo 2) (1 equiv.) en diclorometano (12,5 mL/mmol) a una solución de trifosgeno (0,3 equiv) en diclorometano (6,25 mL/mmol). Se añadió trietilamina (0,3 mL/mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una amina o un alcohol (2-5 equiv.) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción pura fue purificada por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración.

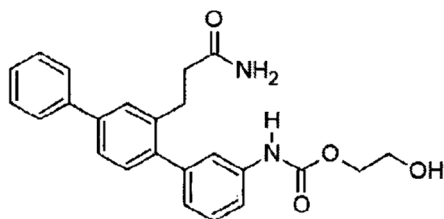
Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

3-{3-[(Metilcarbamoil)amino]-1,1':4',1''-terfenil-2'-il}propanamida (T3)

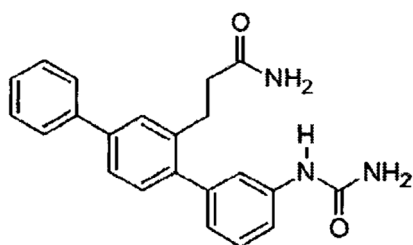
Polvo blanco (82 mg, 27%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 8,59 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=1,6 Hz, H), 7,43 - 7,56 (m, 4H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 6,87 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,06 (br. q, *J*=4,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,64 (d, *J*=4,7 Hz, 3H), 2,27 - 2,35 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 374,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 100% a 220nm.

Metil [2'-(3-amino-3-oxopropil)-1,1':4',1''-terfenil-3-il]carbamato (T11)

Polvo blanco (131 mg, 55%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,74 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 5H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,99 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 3,68 (s, 3H), 2,78 - 2,87 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 375,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,4% a 220nm.

2-Hidroxietil [2'-(3-amino-3-oxopropil)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il]carbamato (T12)

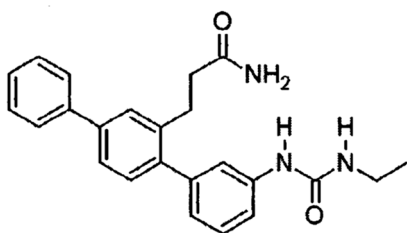
5 Polvo blanco (129 mg, 50%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 5H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 6,98 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 4,81 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,11 (t, *J*=5,1 Hz, 2H), 3,63 (q, *J*=5,3 Hz, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 405,1; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,4% a 220nm.

3-[3-(Carbamoilamino)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il]propanamida (T15)

10 Polvo blanco (74 mg, 32%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 8,62 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 4H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 6,88 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 5,87 (s, 2H), 2,78 - 2,87 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 360,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,2% a 220nm.

Ejemplo 7 - Síntesis de T4 a partir de T18

15 Se añadió isocianato etílico (50 µL, 0,63 mmol) a una solución de 3-(3-amino-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (155 mg, 0,49 mmol) (T18 – producido en el Ejemplo 2) en diclorometano (10 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción fue evaporada hasta su secado. El residuo fue disuelto en una mezcla de diclorometano (10 mL) y metanol (2 mL), absorbido en gel 60 de sílice, y purificado por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración dando 3-[3-[(etilcarbamoil)amino]-1,1':4',1''-terfenil-2'-il]propanamida (T4):



20 Polvo blanco (115 mg, 60%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 8,50 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 4H), 7,25 - 7,42 (m, 3H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 6,87 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,14 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 2H), 2,77 - 2,90 (m, 2H), 2,24 - 2,38 (m, 2H), 1,05 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 388,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 98,5% a 220nm.

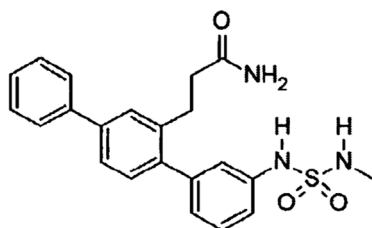
Ejemplo 8 - Síntesis de T5 y T6 a partir de T18

25 Se disolvieron 3-(3-amino-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T18 – producido en el Ejemplo 2) (1 equiv.) y trietilamina (1,3-2,0 equiv.) en diclorometano (18 mL/mmol). Se añadió gota a gota una solución de un cloruro alquilsulfamoílico (1,3- 2,0 equiv.) en diclorometano (4 mL/mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente en nitrógeno durante

1 hora. La mezcla de reacción pura fue purificada por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración.

Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

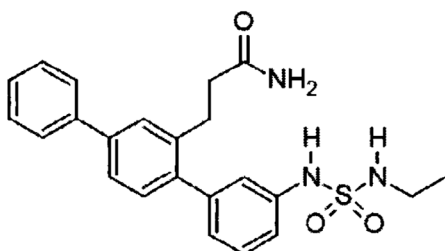
3-{3-[(Metilsulfamoil)amino]-1,1':4',1"-terfenil-2'-il}propanamida (T5)



5

Polvo blanco (60 mg, 30%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,77 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 2,48 (ocultado por DMSO-*d*₆), 2,27 - 2,36 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 410,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,4% a 220nm.

10 3-{3-[(Etilsulfamoil)amino]-1,1':4',1"-terfenil-2'-il}prapanamida (T6)



Polvo blanco (69 mg, 34%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,72 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 4H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 6,97 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 2,76 - 2,97 (m, 4H), 2,26 - 2,37 (m, 2H), 0,98 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 424,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,6% a 220nm.

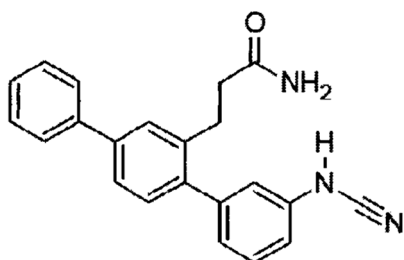
15

Ejemplo 9 - Síntesis de T16 a partir de T18

Se disolvió 3-(3-amino-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (T18 - producido en el Ejemplo 2) (181 mg, 0,57 mmol) en metanol (3,8 mL) con calentamiento suave. Se añadió acetato potásico (170 mg, 1,73 mmol) y la mezcla fue enfriada en un baño de agua helada. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de cianógeno (61 mg, 0,58 mmol) en metanol (1,1 mL). La mezcla fue agitada en el baño de agua helada en nitrógeno durante 1 hora, luego a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta su secado. El residuo fue disuelto en metanol/diclorometano al 10% (60 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (3×20 mL) y salmuera (20 mL), secada sobre sulfato sódico anhidro, y filtrada. El filtrado fue evaporado hasta su secado. El residuo fue purificado por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue disuelto en acetato etílico (20 mL) y la fase orgánica lavada con ácido clorhídrico (1 M, 3×20 mL) y salmuera (20 mL), secada sobre sulfato sódico anhidro y filtrada. El filtrado fue evaporado hasta su secado. El residuo fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración. El producto resultante fue purificado por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración, dando 3-[3-(cianoamino)-1,1':4',1"-terfenil-2'-il]propanamida (T16):

20

25



30

Polvo blanco (68 mg, 35%). RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) 10,30 (br.s., 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 4H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=8,0$, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (br. s., 1H), 2,82 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,3$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,6% a 220nm.

5 Ejemplo 10 - Síntesis de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato

En la Figura 7 se muestra la síntesis de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato (7).

Producción de 4-hidroxibifenil-3-carbaldehído (2)

Se añadieron aldehído 5-bromosalicílico (**1**) (50,00 g, 0,249 mol), K_2CO_3 (103,13 g, 0,746 mol), ácido fenilborónico (30,33 g, 0,249 mmol), y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,28 g, 1,2 mmol) a un matraz de 2L de fondo redondo con agitación magnética que contenía H_2O recién desgasificada (1,5 L, desgasificada purgando con N_2 (4 matraces \times 2,5L)). La mezcla de reacción fue agitada en N_2 durante la noche y analizada por TLC (se observó **2**, pero **1** seguía presente). La mezcla de reacción fue agitada 24 horas adicionales antes de verterla cuidadosamente en HCl (acuoso, 0,2M, 3 L) durante varias horas, manteniendo el pH de la mezcla (\sim pH 2) mediante la adición de pequeñas cantidades de HCl (acuoso, 33%). La mezcla fue agitada entonces durante 1 hora con EtOAc (500 mL) y filtrada a través de Celite a un embudo separador. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (500 mL, lavando a través del filtrado de Celite) y las dos capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO_4 y concentradas, dando un residuo sólido amarillo (64 g). El residuo fue rebajado en EtOH caliente (200 mL) y se añadió lentamente H_2O (200 mL) con agitación enérgica para que se enfriara hasta la temperatura ambiente a lo largo de 48 horas. El precipitado resultante fue recogido por filtración al vacío y lavado con H_2O /EtOH (1:1, 200 mL) y secado por aire, dando el bifenil **2** en bruto (41,97 g, que contenía 25% molar de **1** como impureza) como un sólido amarillo pálido. El bifenil **2** en bruto (39,8 g, conteniendo aproximadamente 0,050 moles de **1**), ácido fenilborónico (6,02 g, 0,050 mol) y K_2CO_3 (40,76 g, 0,295 mol) fueron añadidos a H_2O (1,0 L) en un matraz de 2L de fondo redondo con agitación magnética. La mezcla de reacción fue purgada con N_2 (2 matraces \times 2,5 L, durante 15 minutos) antes de añadir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (223 mg, 1,0 mmol) y de calentar lentamente a reflujo durante 3 horas en N_2 . Se añadió ácido fenilborónico (1,2 g, 9,84 mmol) adicional y la agitación continuó a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla fue vertida en HCl (acuoso, 3,3 M, 1,5 L) durante 1 minuto y se agitó bien durante 10 minutos antes de recoger el sólido por filtración al vacío y aspiración para secar durante 30 minutos. El sólido fue transferido a un desecador por vacío y secado durante la noche, dando 39,7 g de una mezcla 12:1 de bifenil **2** (equiv. en masa 36,6 g, 74%) y **1** (equiv. a un 8% molar de impureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,08 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 9,93 - 10,00 (m, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

Producción de 4-(benciloxi)bifenil-3-carbaldehído (3)

Se calentó lentamente hasta 70°C durante 3 horas y se analizó por TLC (sílice, EtOAc/hexano al 10%, visualizado por UV) una mezcla, con agitación magnética, de fenol **2** (38,10 g, 0,192 mol), K_2CO_3 (33,78 g, 0,250 mol) y bromuro bencílico (29,7 mL, 0,250 mol) en CH_3CN (370 mL) en un matraz de 500 mL de fondo redondo. La TLC mostró que la reacción avanzaba, pero que quedaba algo del fenol **2**. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 horas y luego analizada por TLC (reacción complete, no se observó nada del fenol **2**). La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y transferida a un matraz cónico de 1L y acidificada cuidadosamente con HCl (acuoso, 2M, 200 mL; se observó cierta efervescencia; se continuó hasta un pH < 2). Se añadió agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 \times 500 mL). Los extractos fueron secados sobre MgSO_4 y concentrados, dando un sólido marrón claro. El sólido fue suspendido en hexano (150 mL) y agitado enérgicamente durante 10 minutos antes de recoger el producto por filtración al vacío y lavarlo con hexano (2 \times 60 mL), dando el compuesto **3** como un polvo marrón claro (44,50 g, 80%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5,25 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 6 H), 7,57 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,77 (dd, $J=8,61$, 2,35 Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

Producción de ácido (2E)-3-[4-(benciloxi)bifenil-3-il]prop-2-enoico (4)

Se añadió piperidina (2,2 mL, 0,022 mol) a una mezcla agitada magnéticamente del aldehído (**3**) (44,5 g, 0,154 mol) y ácido malónico (19,25 g, 0,185 mol) en piridina (250 mL) y se calentó lentamente a reflujo suave durante 5 horas. Se observó efervescencia al aproximarse a 90°C la temperatura de reacción. La TLC de la mezcla de reacción (sílice, EtOAc/hexano al 10%, visualizado por UV) mostró solo un amago de mancha correspondiente al aldehído **3** de partida y una mancha intensa de material fluorescente en la línea base, correspondiente al producto (**4**). La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y concentrada en un evaporador rotatorio (60°C). Se añadieron EtOAc (200 mL) y HCl (acuoso, 2M, 200 mL), dando una suspensión espesa de pasta blanca. El sólido (compuesto **4**) fue recogido por filtración al vacío y el filtrado bifásico fue transferido a un embudo separador. La fase orgánica fue recogida, lavada con HCl (acuoso, 2M, 1 \times 100 mL), H_2O (2 \times 200 mL) y salmuera (1 \times 75 mL), secada sobre MgSO_4 y concentrada para proporcionar compuesto **4** adicional como un sólido amarillo-marrón pálido. Las dos tandas del compuesto **4** fueron combinadas y secadas en un desecador por vacío, dando el compuesto **4** (48,5 g, 95%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5,23 (s, 2 H), 6,64 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=5,48$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 6 H), 7,55 (d, $J=7,43$ Hz, 3 H), 7,68 - 7,85 (m, 1 H), 8,22 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H).

Producción de (2E)-3-[4-(benciloxi)bifenil-3-il]prop-2-enamida (5)

Se añadió lentamente cloruro oxalílico (25 mL, 0,29 mol) a través de un embudo de goteo durante 30 minutos a una mezcla agitada magnéticamente de ácido carboxílico **4** (48,2 g, 0,146 mol) y DMF (0,8 mL) en CH₂Cl₂ (500 mL) en un matraz de 1 L de fondo redondo de 3 bocas equipado con un embudo de goteo, un tapón y un burbujeador de aceite.

Se mantuvo la temperatura de la reacción poniendo el recipiente en un baño de agua mientras duró la adición. Tras la adición de aproximadamente 2/3 del cloruro oxalílico, la mezcla de reacción se volvió homogénea, con la desaparición del sólido suspendido. Se dejó que la mezcla de reacción continuase siendo agitada 1 hora adicional antes de concentrar la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio (60°C), dando el cloruro ácido intermedio como un sólido amarillo. El cloruro ácido intermedio amarillo fue suspendido en una solución magnéticamente agitada de 1,4-dioxano (200 mL) y se añadió a lo largo de 15 minutos una solución de NH₃ (31 mL, 28% en H₂O, 0,438 mol) en 1,4-dioxano (200 mL). Se mantuvo la temperatura de la reacción poniendo el recipiente en un baño de agua mientras duró la adición. Dio lugar a una suspensión espesa. La suspensión espesa fue agitada a temperatura ambiente 30 minutos más antes de verter la mezcla en un matraz cónico de 1 L y luego se añadió H₂O para dar un volumen final de 1 L. La suspensión espesa fue agitada durante 5 minutos y el sólido fue recogido por filtración al vacío, lavando el sólido con H₂O (2 × 300 mL). El sólido fue secado en un desecador por vacío durante la noche y luego en el evaporador rotatorio (60°C, aproximadamente 133-667 Pa), dando la primera tanda del compuesto **5** (41,6 g, 86%) como un polvo blanquecino. Los filtrados acuosos fueron filtrados hasta secarlos, se añadió H₂O (200 mL) y el sólido fue recogido por filtración al vacío, dando una segunda tanda del compuesto **5** (8,12 g) como un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 5,23 (s, 2 H), 6,61 - 6,67 (m, 1 H), 7,04 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 3 H), 7,44 (m, 7 H), 7,55 (m, 2 H), 7,78 (d, J=1,57 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=16,04 Hz, 1 H).

Producción de 3-(4-hidroxibifenil-3-il)propanamida (6)

El compuesto **5** (41,55 g, 0,126 mol) fue suspendido en una mezcla magnéticamente agitada de EtOAc (1 L) y NEt₃ (1,5 mL). Se burbujó N₂ (3 matraces × 1 L) a través de la mezcla antes de añadir Pd/C (10% p/p, 4,15 g) y de poner el matraz al vacío brevemente antes de volver a llenar la atmósfera con H₂ proveniente de un matraz. El matraz fue recargado con H₂ nuevo y abierto a la mezcla de reacción y agitado durante 6 horas, recargando el matraz con H₂ aproximadamente cada 1-2 horas (3 veces) y luego agitado durante la noche. El matraz fue recargado nuevamente con H₂ y la mezcla de reacción fue calentada lentamente a reflujo durante 3 horas y luego enfriada hasta la temperatura ambiente y agitada en H₂ durante 4 días. El matraz volvió a ser recargado con H₂ y la mezcla de reacción fue calentada lentamente a reflujo durante 3 horas antes de enfriar y luego burbujear N₂ (2 matraces × 1 L) a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, lavando la almohadilla de Celite con EtOAc (2 × 150 mL), y el filtrado fue concentrado en el evaporador rotatorio (60°C), dando un aceite amarillo. Se añadió Et₂O al aceite amarillo y luego se eliminó en el evaporador rotatorio, dando un polvo amarillo pálido (producto en bruto **6**). La TLC (sílice, EtOAc/hexano al 70%) del polvo amarillo pálido mostró varios productos. El polvo amarillo fue agitado enérgicamente en hexano (150 mL) durante 30 minutos, y el sólido fue recogido por filtración al vacío, lavando con hexano (2 × 30 mL) para dar el compuesto **6** (30,22 g, que contenían aproximadamente un 15% molar de una impureza desconocida) como un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,69 - 2,75 (m, 2 H), 2,94 - 3,01 (m, 2 H), 5,57 (br. s., 2 H), 6,99 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=2,35 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 4 H), 7,53 (d, J=7,43 Hz, 2 H).

Producción de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato (7)

Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (PhNTf₂) (42,5 g, 0,119 mol) a una solución de **6** (24,0 g, 0,0995 mol) y NEt₃ (15,3 mL, 0,109 mol) en CH₃CN (480 mL), y la mezcla de reacción fue agitada durante 1,5 horas. Se añadieron PhN(Tf)₂ (2,25 g, 6,30 mmol) y NEt₃ (1,5 mL, 10,7 mmol) adicionales, y la mezcla de reacción fue agitada 30 minutos más. La reacción mostró solo una ligera traza de **6** restante. La mezcla de reacción fue concentrada en el evaporador rotatorio (60°C), dando un aceite anaranjado. Una pequeña parte alícuota del aceite fue rebajada en EtOAc (15 mL) y lavada con Na₂CO₃ (acuoso, 2M, 2 × 20 mL) y NaOH (acuoso, 0,5 M, 2 × 20 mL), secada sobre MgSO₄ y concentrada, dando una tanda del producto en bruto **7** (422 mg). El posterior análisis de HPLC indicó que el producto deseado estaba en la fase orgánica. La primera tanda del producto en bruto **7** fue recombinada con el aceite anaranjado y rebajada en EtOAc (300 mL), lavada con Na₂CO₃ (acuoso, 2M, 2 × 250 mL), secada sobre MgSO₄ y concentrada en el evaporador rotatorio (60°C), dando un aceite anaranjado (65 g; la RMN ¹H mostró impurezas significativas, incluyendo NEt₃). Este aceite fue redissuelto en EtOAc (300 mL) y lavado con ácido cítrico (acuoso, 10% p/p, 2 × 250 mL) y agua (2 × 350 mL), secado sobre MgSO₄ y concentrado en el evaporador rotatorio (60°C) para dar un aceite anaranjado (59 g). Este aceite fue rebajado nuevamente en EtOAc (300 mL) y lavado con NaOH (acuoso, 0,5 M, 3 × 200 mL), HCl (2M, 2 × 200 mL) y H₂O (1 × 300 mL), secado sobre MgSO₄ y concentrado en el evaporador rotatorio (60°C), dando un aceite anaranjado que se solidificó tras reposar. Este sólido fue suspendido en Et₂O (150 mL) y agitado enérgicamente durante 30 minutos, recogido por filtración al vacío y lavado con Et₂O (2 × 30 mL), dando el compuesto **7** como un polvo blanco (12,3 g, 37%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,60 (t, J=7,63 Hz, 2 H), 3,13 (t, J=7,83 Hz, 2 H), 5,48 (br.s., 2 H), 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,45 (t, J=7,43 Hz, 2 H), 7,50 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,43 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=1,96 Hz, 1 H).

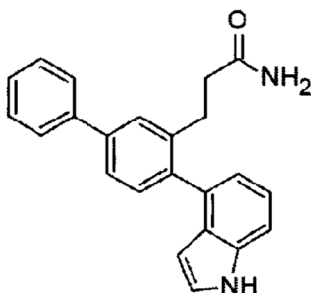
Ejemplo 11 - Síntesis de T22 y T23

Se prepararon T22 y T23 a partir de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato (**7** - producido en el Ejemplo 10). Se suspendió en 1,4-dioxano (4 mL/mmol) y agua (5 gotas/mmol) una mezcla de **7** (1 equiv.), un ácido

borónico heterocíclico (1,2 equiv.) y carbonato potásico (2 equiv.). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equiv) y la mezcla fue calentada a 85°C en nitrógeno durante 20 horas. La mezcla fue diluida con acetato etílico y filtrada. El residuo fue lavado con acetato etílico (2×). Los filtrados combinados fueron evaporados hasta su secado y purificados por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en hexanos (4 mL) y aislado por filtración.

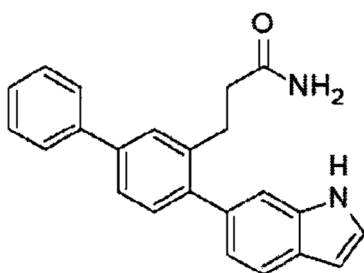
Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

3-[4-(1H-Indol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T22)



Polvo beis pálido (58 mg, 32%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) 8,27 (br. s., 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,36 (br.t, J=7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,27 - 6,33 (m, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,88 (br. s., 1H), 2,99 (br.s., 2H), 2,23 (t, J=7,9 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 341,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,1% a 220nm

3-[4-(1H-Indol-6-il)bifenil-3-il]propanamida (T23)



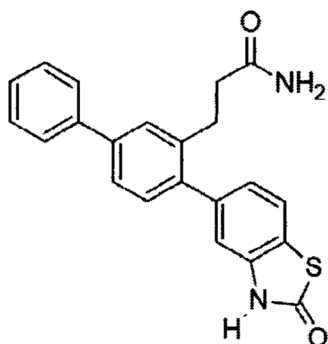
Polvo marrón pálido (13 mg, 7%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) 8,27 (br. s., 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 3H), 7,12 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,60 (br. s., 1H), 5,06 (br. s., 2H), 3,04 - 3,16 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 341,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,5% a 220nm.

Ejemplo 12 - Síntesis de T29, T38, T63, T64, T65 y T66

Se prepararon T29, T38, T63, T64, T65 y T66 a partir de 3-(3-amino-3-oxopropil) bifenil-4-il trifluorometanosulfonato (**7** – producido en el Ejemplo 10). Se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (3,1 mL/mmol), etanol (0,65 mL/mmol) y agua (0,65 mL/mmol) una mezcla de **7** (1 equiv.), un ácido borónico aromático o un éster pinacólico de ácido borónico heterocíclico (1,1 equiv.) y carbonato potásico (2-3 equiv.). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equiv) y la mezcla fue calentada a 85°C en nitrógeno durante 20 horas. La mezcla fue dividida entre acetato etílico y agua. La fase acuosa fue extraída con acetato etílico. Los extractos combinados de acetato etílico fueron lavados con agua y salmuera, secados sobre sulfato sódico anhidro, y filtrados. El filtrado fue evaporado hasta su secado y fue purificado por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración

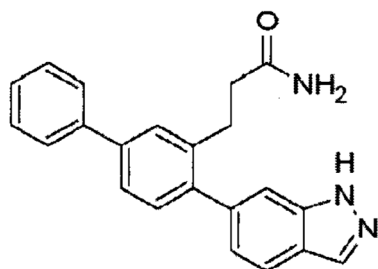
Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

3-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-il)bifenil-3-il]propanamida (T29)



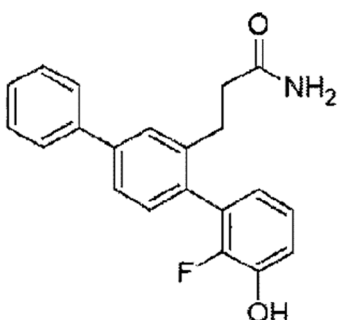
5 Polvo marrón claro (39 mg, 11%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 11,96 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 6,75 (br. s., 1 H), 2,84 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 375,1; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 98,6% a 220nm.

3-[4-(1H-Indazol-6-il)bifenil-3-il]propanamida (T38)

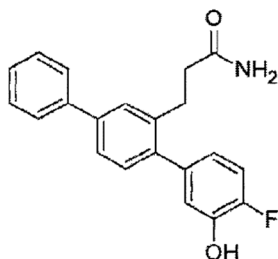


10 Polvo amarillo pálido (72 mg, 44%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 13,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 7,11 (dd, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,70 (br.s., 1H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 342,1; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 98,5% a 220nm.

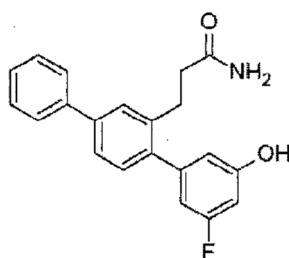
3-(2-Fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T63)



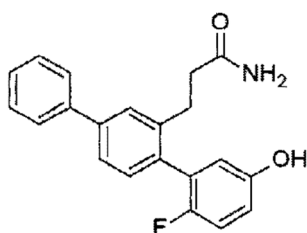
15 Polvo blanco (87 mg, 53%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,92 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 1H), 6,65 - 6,78 (m, 2H), 2,72 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 2,28 (t, *J*=7,9 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,3% a 220nm.

3-(4-Fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T64)

Polvo blanco (98 mg, 61%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,95 (br.s., 1H), 7,69 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 6,90 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,65 - 6,80 (m, 2H), 2,76 - 2,87 (m, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,6% a 220nm.

3-(3-Fluoro-5-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T65)

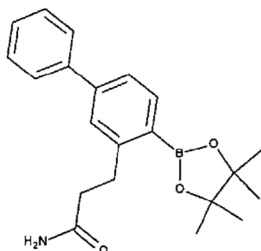
Polvo blanco (89 mg, 55%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 10,05 (br.s., 1H), 7,69 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 6,76 (br. s., 1H), 6,54 - 6,64 (m, 3H), 2,83 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 2,32 (t, *J*=7,8 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,6% a 220nm.

3-(2-Fluoro-5-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T66)

Polvo blanco (75 mg, 45%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 9,51 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,10 (t, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,79 (dt, *J*=8,6, 3,6 Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 6,66 (dd, *J*=6,3, 2,9 Hz, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,6% a 220nm.

Ejemplo 13 - Síntesis de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-il]propanamida

Se preparó 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-il]propanamida (**8**) a partir de 3-(3-amino-3-oxopropil) bifenil-4-il trifluorometanosulfonato (**7**-producido en el Ejemplo 10). Se suspendió una mezcla de **7** (1,81 g, 4,84 mmol), bis(pinacolato)dibórico (1,35 g, 5,31 mmol), complejo de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) diclorometano (790 mg, 0,97 mmol) y acetato potásico (1,43 g, 14,5 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (31 mL) en nitrógeno. La mezcla fue calentada a 85°C en nitrógeno durante 4 horas. La mezcla fue diluida con acetato etílico (90 mL) y eluida a través de una columna de gel de sílice con acetato etílico. Las fracciones que contenían la banda principal fueron lavadas con agua (2 × 200 mL) y salmuera (200 mL), secadas sobre sulfato sódico anhidro, y filtradas. El filtrado fue evaporado hasta su secado. El residuo fue purificado por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/diclorometano), dando el compuesto **8**:



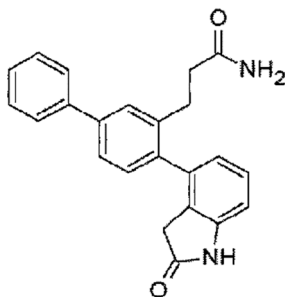
Aceite marrón claro que se solidificó tras reposar (1,02 g, 59%). RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 5,82 (br.s., 1H), 5,33 (br. s., 1H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 2,51 - 2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 12H).

5 Ejemplo 14 - Síntesis de T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 y T58

Se prepararon T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 y T58 a partir de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)bifenil-3-il]propanamida (**8** – producido en el Ejemplo 13). Se disolvió una mezcla de **8** (1 equiv.), un bromo aromático o bromo heterociclo (1,1 equiv.) y complejo de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) diclorometano (0,1 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10,6 mL/mmol) en nitrógeno. Se añadió una solución desgasificada de carbonato sódico (2 M, 5,3 mL/mmol). La mezcla fue calentada a 80°C en nitrógeno. La mezcla fue dividida entre acetato etílico y agua. La fase acuosa fue extraída con acetato etílico. Los extractos combinados de acetato etílico fueron lavados con agua (3×) y salmuera, secados sobre sulfato sódico anhidro, y filtrados. El filtrado fue evaporado hasta su secado, y fue purificado por cromatografía ultrarrápida (metanol/diclorometano). El producto fue suspendido en 1:1 diclorometano/hexanos y aislado por filtración

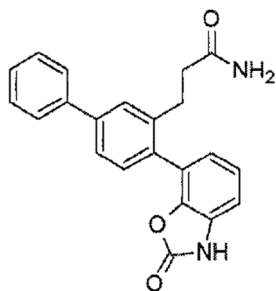
15 Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

3-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T24)



20 Polvo amarillo pálido (72 mg, 58%). RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10,46 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 3H), 6,83 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,67 (br. s., 1H), 3,26 (br.s., 2H), 2,72 (br. t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J=7,7$ Hz, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 100,0% a 220nm.

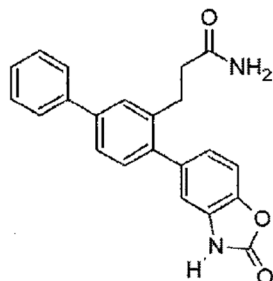
3-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)bifenil-3-il]propanamida (T26)



25 Polvo anaranjado claro (30 mg, 23%). RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11,72 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m,

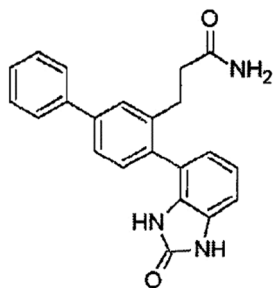
2H), 7,10 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,69 (br. s., 1H). 2,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J=8,0$ Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+ = 359,1$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 98,9% a 220nm.

3-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)bifenil-3-il]propanamida (T27)



- 5 Polvo anaranjado pálido (49 mg, 28%). RMN 1H (400MHz, DMSO- d_6) 11,69 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 6,72 (br. s., 1H), 2,83 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+ = 359,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,0% a 220nm.

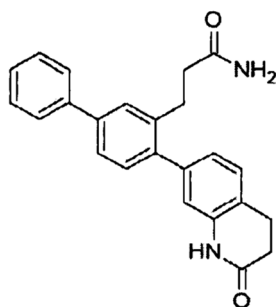
3-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T30)



10

Polvo beis claro (110 mg, 63%). RMN 1H (400MHz, DMSO- d_6) 10,69 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=7,8$, 1,8Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,75 (br. s., 1H), 2,60 - 2,86 (m, 2H), 2,29 (br. s., 2H); LCMS $[M+H]^+ = 358,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 96,4% a 220nm.

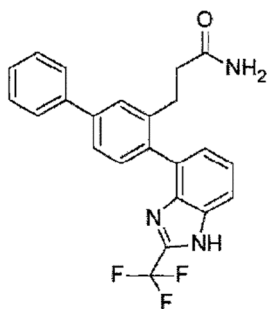
- 15 3-[4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)bifenil-3-il]propanamida (T32)



20

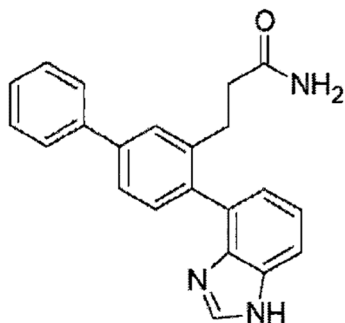
Polvo beis pálido (118 mg, 66% de rendimiento). RMN 1H (400MHz, DMSO- d_6) 10,13 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 3H), 6,90 (dd, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 2,94 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 2,53 (oscurecido por DMSO- d_6), 2,28 - 2,37 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+ = 371,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 97,9% a 220nm.

3-{4-[2-(Trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il]bifenil-3-il}propanamida (T33)



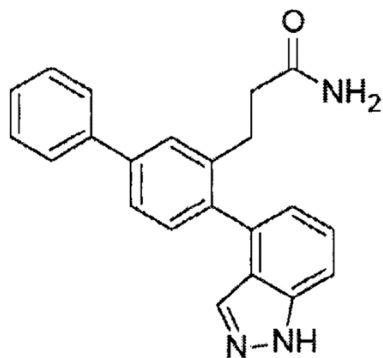
Polvo blanco (107 mg, 53%). RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) 13,81 - 14,10 (m, 1H), 7,08 - 7,88 (m, 12H), 6,59 - 6,81 (m, 1H), 2,71 (br. t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,28 (m, 2H); el espectro se dividió en dos especies debido al intercambio de hidrógeno en el resto de bencimidazol; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 100% a 220nm.

3-[4-(1H-Bencimidazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T35)

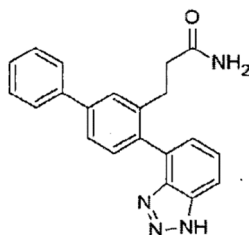


Polvo marrón claro (54 mg, 32%), RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) 12,32 - 12,57 (m, 1H), 8,16 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,03 - 7,79 (m, 12H), 6,54 - 6,75 (m, 1H), 2,67 - 2,81 (m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 2H); el espectro se dividió en dos especies debido al intercambio de hidrógeno en el resto de bencimidazol; LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,2$; HPLC (gradiente de agua/ACH + 0,1% TFA) 96,9% a 220nm.

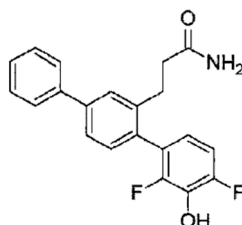
3-[4-(1H-Indazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T37)



Polvo marrón pálido (69 mg, 42%). RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) 13,20 (s, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,32 - 7,47 (m, 3H), 7,17 (br. s., 1H), 7,03 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,67 (br. s., 1H), 2,77 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,2$; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,7% a 220nm.

3-[4-(1H-Benzotriazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T39)

Polvo amarillo pálido (10 mg, 6%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 15,79 (br. s., 1H), 7,81 - 8,05 (m, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 3H), 7,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=7,7 Hz, 3H), 7,29 - 7,45 (m, 3H), 7,21 (br. s., 1H), 6,71 (br. s., 1H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,27 (t, *J*=7,8 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 343,2; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 98,2% a 220nm.

3-(2,4-Difluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T58)

Después de la primera extracción con acetato etílico/agua, la capa acuosa fue ajustada a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1M y el tratamiento de extracción continuó según el procedimiento general. Se obtuvo como un polvo marrón pálido (106 mg, 62%). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) 10,24 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (t, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,65 - 6,81 (m, 2H), 2,71 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 2,28 (t, *J*=7,9 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 354,3; HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 99,5% a 220nm.

Ejemplo 15 - Síntesis de 5-yodo-2-metilbenceno-1,3-diol para su uso en la producción de T67

Se calentó hasta 100°C (temperatura del baño de aceite) en nitrógeno durante 18 horas una mezcla de 4-cloro-3,5-dimetoxianilina (3,0 g, 16,0 mmol), acetato de paladio(II) (180 mg, 0,80 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenil (XPhos) (381 mg, 0,80 mmol), carbonato potásico (6,73 g, 48,7 mmol) y ácido metilborónico (1,15 g, 19,2 mmol) en agua (100 mL) y dioxano (100 mL). La reacción no se completó y fue calentada a reflujo 3 horas más, fue enfriada hasta la temperatura ambiente, diluida con agua (200 mL) y extraída con acetato etílico (3 × 150 mL), secada sobre sulfato magnésico, concentrada y purificada por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/hexanos), dando 3,5-dimetoxi-4-metilnilina (720 mg, 27%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 5,93 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,58 (bs, 2H), 1,98 (s, 3H). Se añadió nitrito sódico (340 mg, 4,93 mmol) a una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-metilnilina (720 mg, 4,31 mmol) en ácido sulfúrico (1,1 mL) y agua (13 mL) a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante fue añadida a una mezcla precalentada de yoduro sódico (2,58 g, 17,2 mmol) y yodo (555 mg, 2,19 mmol) en ácido sulfúrico (1,1 mL) y agua (13 mL) a 80°C, y la mezcla fue calentada a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y diluida con una solución de sulfito sódico (20% p/p, 100 mL) y agua (100 mL), y extraída con acetato etílico (3 × 100 mL). Los compuestos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato magnésico, concentrados y purificados por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/hexanos), dando 5-yodo-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno como un polvo blanco (388 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,84 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,02 (s, 3H). El 5-yodo-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno (388 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (8 mL) fue enfriado a 0°C antes de añadir tribromuro de boro puro (0,8 mL, 8 mmol) lentamente durante 1 minuto en nitrógeno. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente a lo largo de 3 horas y se la agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción fue vertida con lentitud y cautela en agua helada (100 mL) y extraída con acetato etílico (3 × 60 mL) y los compuestos orgánicos combinados lavados con salmuera (1 × 50 mL), secados sobre sulfato magnésico, concentrados y purificados por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/hexanos), dando 5-yodo-2-metilbenceno-1,3-diol como un polvo blanco (260 mg, 74%). RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) 9,44 (s, 2H), 6,63 (s, 2H), 1,87 (s, 3H).

Ejemplo 16 - Síntesis de 5-bromo-2-fluorobenceno-1,3-diol para su uso en la producción de T68

Se añadió una mezcla de Oxone (1,44 g) en agua (2 mL) a una solución de ácido 5-bromo-2-fluoro-1,3-fenilenediborónico, éster pinacólico (500 mg, 1,17 mmol) en acetona (1,5 mL) durante 1 minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron Oxone (0,512 g) y acetona (1 mL) adicionales y se agitó otros 20 minutos. Se añadió una solución de bisulfito sódico (10 % p/p, 10 mL) seguido por agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano

(3 × 20 mL), se secó sobre sulfato magnésico y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/hexanos), dando 5-bromo-2-fluorobenceno-1,3-diol como un polvo blanco (159 mg, 66%). RMN ¹H (400 MHz, CDC13) 6,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,29 (bs, 2H).

Ejemplo 17 - Síntesis de 2-cloro-5-yodobenceno-1,3-diol para su uso en la producción de T69

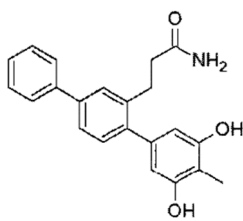
- 5 Se sintetizó 2-cloro-5-yodobenceno-1,3-diol en 3 etapas a partir de 3,5-dimetoxianilina según el documento WO 2011/027106 A1, con una modificación a la primera etapa para preparar 4-cloro-3,5-dimetoxianilina en la que el reactivo *N*-clorosuccinimida fue añadido en porciones como una suspensión en ácido acético (50 mL) a una solución de 3,5-dimetoxianilina (10,01 g, 65,35 mmol) en ácido acético (50 mL) a 0°C y se calentó a temperatura ambiente después de 30 minutos.

10 Ejemplo 18 - Síntesis de T67, T68 y T69

- Se prepararon T67, T68 y T69 a partir de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-il]propanamida (**8** - producido en el Ejemplo 13). Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 80°C en nitrógeno durante 18 horas a través de una mezcla de **8** (1 equiv.), un benceno-1,3-diol sustituido (producido en los Ejemplos 15-17) (1,1 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y carbonato sódico (2M, 5 mL/mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL/mmol). La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y dividida entre ácido clorhídrico 1M y acetato etílico. Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato magnésico, concentrados y purificados por cromatografía ultrarrápida (acetato etílico/hexanos).

Mediante este procedimiento se prepararon los siguientes compuestos:

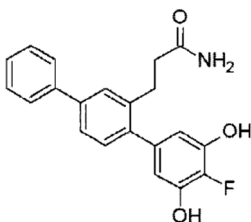
3-(3,5-Dihidroxi-4-metil-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T67)



20

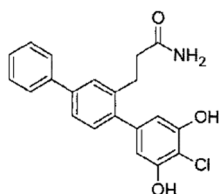
Polvo blanco (121 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,17 (s, 2H), 7,68 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 7,58 (br. s, 1H), 7,48 (t, *J*=7,80 Hz, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 7,17 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 6,76 (br. s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,85 (t, *J*=7,83 Hz, 2H), 2,30 (t, *J*=7,83 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 348. HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 100% a 220 nm.

25 3-(4-Fluoro-3,5-dihidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T68)



30

Sólido amarillo pálido (82 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,70 (br. s, 2H), 7,68 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 7,25 (br. s, 1H), 7,18 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 6,75 (br. s, 1H), 6,33 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 2,83 (t, *J*=7,80 Hz, 2H), 2,30 (t, *J*=8,20 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 352. HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 96,1% a 220 nm.

3-(4-Cloro-3,5-dihidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T69)

Polvo blanco (26 mg, 12%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,93 - 10,12 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=7,43 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 3H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,19 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 6,76 (br. s., 1H), 6,38 (s, 2H), 2,84 (t, *J*=7,40 Hz, 2H), 2,30 (t, *J*=8,20 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 368. HPLC (gradiente de agua/ACN + 0,1% TFA) 100% a 254 nm.

Ejemplo 19 - Síntesis de T25

En la Figura 8 se muestra la ruta sintética usada para preparar T25. Sucintamente, se sometió a 3-formilbifenil-4-itrifluorometanosulfonato (14) a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18), para dar acrilamida bifenílica (23), la cual se acopló de forma cruzada con éster pinacol borónico de indolona (24) para producir acrilamida de indolona (25). La posterior hidrogenación del compuesto 25 produjo T25.

Para sintetizar T25, era preciso el imprescindible éster pinacol borónico de indolona (24). Así, se alquiló 1,4-dibromo-2-nitrobenzoato de malonato dimetílico para dar malonato arílico (26), el cual fue descarboxilado y ciclizado para formar bromoindolona (27); a su vez, se hizo que esta reaccionara con bis(pinacolato)diborano para formar éster pinacol borónico de indolona (24) (Figura 9).

Producción de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato dimetílico (26)

A una mezcla de *tert*-butoxido potásico (21,6 g, 193,00 mmol) en DMF (75 mL) se añadió malonato dimetílico (22,40 mL, 196,00 mmol). La reacción fue exotérmica y precipitó un sólido. La mezcla de reacción fue calentada hasta 90°C durante 10 minutos, luego enfriada hasta temperatura ambiente. Se añadió 2,5-dibromonitrobenzoato (25,50 g, 91 mmol) en forma sólida. La mezcla de reacción se volvió morada y fue agitada a 90°C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, fue vertida en una solución de ácido clorhídrico al 5% helada y transferida a un embudo separador. El material en bruto fue extraído con acetato etílico (2×). Los extractos combinados de acetato etílico fueron lavados con agua y salmuera, dando un aceite amarillo brillante. El aceite en bruto fue preabsorbido en Celite, luego cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (0 - 10% de acetato etílico). Las fracciones semejantes fueron combinadas y fueron recristalizadas en DCM y heptano, dando 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato dimetílico (26) como agujas amarillas pálidas (26,78 g, 87%); *tf* 85,8 - 87,1°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, 1H, *J* 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* 2,1, 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 5,26 (s, 1H), 3,78 (s, 6H).

Producción de 6-bromoindolin-2-ona (27)

Se añadió cloruro de litio (6,36 g, 156,0 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato dimetílico (26) (26,0 g, 78,30 mmol) en dimetilsulfóxido (100 mL) y se calentó a 100°C durante 20 horas. Una vez enfriada hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue dividida entre acetato etílico y salmuera. Se separaron las capas, luego se lavaron con salmuera nuevamente y se concentraron. El aceite de color canela oscura fue disuelto en ácido acético (100 mL) y se añadió polvo de hierro (17,50 g, 313,0 mmol) (exotérmico). La reacción fue calentada entonces a 110°C durante 1 hora. El ácido acético fue eliminado por evaporación rotatoria y el residuo disuelto en acetato etílico, y el polvo de hierro fue eliminado por filtración a través de Celite. El filtrado fue lavado con ácido clorhídrico 1M y agua, luego filtrado a través de papel de separación de fases (IPS). El material en bruto fue preabsorbido en Celite, luego cromatografiado (DCVC) eluyendo con cloroformo. Las fracciones que contenían el material deseado fueron combinadas, preabsorbidas en Celite y cromatografiadas (DCVC) de nuevo eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (20 - 80% de acetato etílico). Las fracciones limpias fueron combinadas y recristalizadas en DCM y metanol para dar 6-bromoindolin-2-ona (27) como agujas amarillas (4,32 g, 26%); *tf* 208 - 214°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (br s, 1H), 7,14 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 7,09 (dd, 1H, *J* 1,8, 7,9 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* 1,8 Hz), 3,44 (s, 2H).

Producción de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (24)

Se agitaron a 90°C durante 18 horas 6-bromoindolin-2-ona (27) (2,00 g, 9,40 mmol), bispinacolatodibórico (6,00 g, 23,60 mmol), acetato potásico (2,76 g, 28,2 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano (0,40 g, 0,55 mmol) en DMSO (30 mL). La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, luego dividida entre agua y acetato etílico. Se separaron las capas y la capa acuosa fue extraída nuevamente con acetato etílico (2×). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera y concentradas para dar un sólido morado. El material en bruto fue preabsorbido en Celite y cromatografiado (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (0 - 50% de acetato etílico). Las fracciones semejantes fueron combinadas y

recristalizadas en DCM y PE para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (24) como un sólido incoloro en 2 tandas (1,33 g, 55%); t_f 178,5 - 181,4°C. RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J 7,4 Hz), 3,53 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

Producción de (E)-3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (23)

- 5 Se disolvieron 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) (3,80 g, 11,50 mmol) y (2-amino-2-oxoetil)fosfonato dietílico (18) (2,25 g, 11,50 mmol) en THF seco (100 mL), y se añadieron lentamente a una suspensión agitada energicamente de hidróxido sódico en polvo (0,92 g, 23,00 mmol). Tras la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue dividida entre salmuera y acetato etílico. Un subproducto amarillo fue eliminado por filtración y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue concentrada y luego purificada por cromatografía
- 10 (DCVC) eluyendo con un gradiente de acetato etílico en heptano (0 - 20% de acetato etílico), y luego recristalizada en DCM y PE, dando (E)-3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (23) como un sólido beis (0,82 g, 19%); t_f 130,6 - 132,3°C. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,65 - 7,41 (m, 6H), 7,33 (br s, 1H), 6,93 (d, 1H, $^3J_{trans}$ 16 Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 165,6, 146,4, 141,1, 138,0, 130,0, 129,5, 129,1, 128,6, 128,4, 127,7, 127,1, 126,4, 122,8, 118,1 (q, J 321 Hz).
- 15 EIMS: m/z Hallado: M^{+} 371,0420, $C_{16}H_{12}F_3NO_4^{32}S$ requiere 371,0434. EIMS: m/z 371 (M^{+} , 62%), 195 (100), 167 (100).

Producción de (E)-3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (25)

- Se preparó según el método usado para generar P5, a partir de (E)-3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (23) (0,50 g, 1,35 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (24) (0,43 g, 1,68 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,100 g, 0,09 mmol) y carbonato sódico acuoso (1M) (3,0 mL, 3,00 mmol) en tolueno (10 mL) y etanol (2 mL). El material en bruto fue recogido por filtración de la extracción acuosa, luego purificado por trituración en DCM y metanol para dar (E)-3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (25) como agujas de color limón pálido (0,36 g, 75%); t_f 263 - 267°C (Dec.). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,57 - 7,37 (m, 5H), 7,46 (br s, 1H), 7,32 (d, 1H, J 7,6 Hz), 7,12 (br s, 1H), 6,89 (d, 1H, J 7,6 Hz), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 3,55 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 177,4, 166,5, 143,9, 141,1, 139,6, 139,4, 138,8, 137,4, 133,1, 130,9, 129,0, 127,9, 127,6, 126,8, 125,3, 124,4, 124,3, 123,7, 122,6, 110,1, 35,6.
- 25 EIMS: m/z Hallado: M^{+} 354,1356, $C_{23}H_{18}N_2O_2$ requiere 354,1363. EIMS: m/z 354 (M^{+} , 13%), 310 (100), 309 (43).

Producción de 3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T25)

- Se preparó según el método usado para generar T18, a partir de (E)-3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (25) (0,11 g, 0,30 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (50% de agua en peso) en metanol (30 mL). El filtrado fue concentrado, dando 3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T25) como un sólido amarillo pálido (0,96 g, 89%); t_f 219 - 222°C. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,44 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, J 7,9 Hz), 2,31 (t, 2H, J 7,9 Hz). RMN ^{13}C (50 MHz, $DMSO-d_6$) δ 176,5, 173,4, 143,8, 140,6, 140,2, 140,0, 139,2, 139,1, 130,3, 128,9, 127,4, 127,3, 126,7, 124,6, 124,2 (dos señales coincidentes), 121,9, 109,7, 36,2, 35,6, 28,2.
- 35 EIMS: m/z Hallado: M^{+} 356,1531, $C_{23}H_{20}N_2O_2N$ requiere 356,1531. EIMS: m/z 356 (M^{+} , 100%), 297 (70). Pureza HPLC (35% ACN / 0,1% TFA, 256 nm): 97,57%.

Ejemplo 20 - Síntesis de T31

- En la Figura 10 se muestra la ruta sintética usada para preparar T31. Sucintamente, se acopló de forma cruzada 3-formilbifenil-4-iltrifluorometanosulfonato (14) con éster pinacol borónico de bencimidazolona (24) para producir bencimidazolona (28), que entonces fue sometida a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con dietil(carbamoilmetil)fosfonato (18), para dar acrilamida de bencimidazolona (29). La posterior hidrogenación del compuesto 29 produjo T31.

Producción de 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (28)

- 45 A una suspensión de éster pinacólico de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-borónico (24) (574 mg, 2,2 mmol), 3-formilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (14) (663 mg, 2,0 mmol) y carbonato sódico (426 mg, 4,0 mmol) en dioxano/etanol/ H_2O desgasificado (5:1:1, 20 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,1 mmol). La reacción fue calentada a 110°C durante 2 horas en un tubo sellado. El análisis por TLC (1:2 DCM;PE) indicó que el triflato había sido consumido. La reacción fue concentrada hasta su secado, luego rebajada en volúmenes iguales de
- 50 DCM y agua y agitada energicamente durante 20 minutos, garantizando que se deshacían todos los grumos y se lograba un precipitado fino. El sólido fue recogido por filtración a través de un papel sin ceniza endurecido (540) en un embudo Buchner, y fue lavado a fondo con DCM y agua. El sólido fue secado al vacío a 40°C, dando 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (28) (365 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido. RMN 1H (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,82 (brs, 2H), 9,95 (s, 1H), 8,15 - 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,68 - 7,36 (m, 4H), 7,12 - 6,95 (m, 3H). RMN ^{13}C (50 MHz, $DMSO-d_6$) δ 192,1, 155,4, 144,6, 139,1, 138,7, 133,7, 131,8, 131,7, 130,1, 130,0, 129,2, 128,0, 126,7, 125,1, 122,9, 109,7, 108,4 (no se observó una señal). EIMS: m/z Hallado: M^{+} 314,1050, $C_{20}H_{14}O_2N_2$ requiere 314,1055. EIMS: m/z 314 (M^{+} , 100%).
- 55

Producción de (E/Z)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (29)

Se disolvieron 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (28) (350 mg, 1,1 mmol) y (carbamoilmetil)fosfonato dietílico (18) (217 mg, 1,1 mmol) en THF seco (15 mL), y se añadieron lentamente a una suspensión agitada energicamente de KOH en polvo (125 mg, 2,2 mmol) en THF (10 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de argón. El análisis por TLC (1:99 metanol:DCM) indicó que el carbaldehído había sido consumido. El THF fue eliminado a presión reducida, y el residuo rebajado en volúmenes iguales de DCM y agua y agitado energicamente durante 30 minutos, garantizando que se deshacían todos los grumos y se lograba un precipitado fino. El sólido fue recogido por filtración a través de un papel sin ceniza endurecido (540) en un embudo Buchner, y fue lavado a fondo con DCM y agua. El sólido fue secado al vacío a 40°C, dando (E/Z)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (29) (247 mg, 56%) como un sólido amarillo/marrón. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (brs, 1H), 10,70 (brs, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* 1,8), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 7,58 - 7,34 (m, 6H), 7,14 - 6,98 (m, 2H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, *J* 15,8 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,6, 155,4, 141,5, 139,5, 139,1, 137,8, 133,1, 131,7, 131,2, 129,8, 129,3, 129,0, 127,7, 127,5, 126,7, 124,4, 123,4, 122,4, 109,5, 108,3. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 355,1315, C₂₂H₁₇O₂F₃ requiere 355,1315. EIMS: *m/z* 355 (M⁺, 31%).

Producción de 3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T31)

Se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 344,74 kPa durante 2 horas (E/Z)-3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (29) (240 mg, 0,7 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (50% en peso en H₂O, 100 mg) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción fue filtrada por gravedad a través de papel GF lavando a fondo con metanol, luego fue concentrada, purificada por HPLC preparativa (55% metanol/H₂O, 70 mL/min, 280 nm, columna Deltaprep C₁₈ de 300 × 40 mm), dando 3-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T31) (177 mg, 73%) como un sólido rosado; *tf* 250 - 251°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (d, 2H, *J* 7,8 Hz), 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, *J* 1,9 Hz), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 6,90 (dd, 1H, *J* 1,6, 7,9 Hz), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,74 (brs, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 155,4, 140,9, 140,0, 139,3, 138,8, 133,1, 130,6, 129,7, 128,9, 128,8, 127,3, 127,2, 126,6, 124,1, 121,3, 109,0, 108,1, 36,1, 28,3. EIMS: *m/z* Hallado: M⁺ 357,1469, C₂₂H₁₉N₃O₂ requiere 357,1472. EIMS: *m/z* 357 (M⁺, 30%). Pureza HPLC (40% ACN / H₂O, 282 nm): 94,51%.

Ejemplo 21 - Estudio *in vitro*

Se usó el sistema xCELLigence SP (Roche) para medir cambios en la impedancia celular (índice celular) tras el tratamiento de células de músculo liso vascular embrionaria A10 (ATCC, CRL-1476) con un compuesto de ensayo. Este ensayo *in vitro* fue correlacionado con datos de presión arterial obtenidos en el modelo animal descrito a continuación en el Ejemplo 22, para que pueda ser usado para un estudio más rápido de un mayor número de compuestos. En este sistema experimental a base de células *in vitro*, un perfil de impedancia negativa se correlaciona con una reducción en la presión arterial en ratas; una disminución en la impedancia está asociada con la vasodilatación y un aumento en la impedancia está asociado con la vasoconstricción (Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M & Bouvier M. Impedance responses reveal β-adrenergic signalling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles PLoS ONE 2012; 7(1):e29420, doi:10.1371/journal.pone.0029420).

Sucintamente, se añadieron 50 µl de caldo de cultivo celular (DMEM bajo en glucosa con un 10% de suero fetal bovino a 37°C) a cada pocillo de una E-Plate 96 (Roche), y se midió la impedancia de fondo en cada pocillo. A continuación, se añadieron 50 µl de una suspensión de células A-10 (10.000 células/pocillo) a los pocillos apropiados de la E-Plate 96. Se monitorizó el índice celular para cada pocillo de la E-Plate 96 en la Estación RTCA SP dentro de la incubadora de cultivos celulares. Después de una incubación de un día para otro durante 16-20 horas al 5% de CO₂ y un 95% de humedad, se añadieron 100 µl de la solución de los compuestos de ensayo (los compuestos de ensayo fueron preparados en DMSO y diluidos con el caldo de cultivo celular hasta una concentración final de DMSO del 0,25%) a los pocillos apropiados de la E-Plate 96 y los valores del índice celular fueron medidos inmediatamente después del tratamiento con el compuesto cada 20 segundos durante 3 horas. El valor del índice celular es corregido como dato de referencia restando el índice celular de células tratadas con vehículo y normalizado dividiendo por el índice celular del instante inmediatamente a la adición del compuesto. El índice celular normalizado de referencia en función del tiempo se traza usando el soporte lógico RTCA de Roche.

Los compuestos pueden lograr reducciones en la presión arterial por interacción con células de los músculos lisos vasculares, que hace que estas células se relajen, dando lugar a la vasodilatación y a una reducción en la presión arterial. Estos son denominados vasodilatadores directos. Una respuesta de impedancia negativa para las células musculares lisas vasculares A10 indica que un compuesto de ensayo es un vasodilatador directo (Figura 11).

El sistema xCELLigence SP (Roche) también fue usado para medir cambios en la impedancia celular (índice celular) tras el tratamiento de células endoteliales aórticas bovinas (Colección Europea de Cultivos Celulares) con un compuesto de ensayo. El método empleado es el mismo de las células de músculo liso vascular embrionaria A10 anteriormente descritas, pero con el caldo de cultivo celular complementado con un 15% de suero fetal bovino en lugar del 10%.

Los compuestos pueden interactuar con las células endoteliales vasculares, causando la liberación de sustancias tales como óxido nítrico y el factor hiperpolarizante de derivación endotelial, las cuales, a su vez, actúan sobre las células de músculos lisos vasculares, causando la vasodilatación y disminuyendo la presión arterial. Tales compuestos son denominados vasodilatadores indirectos. Una respuesta de impedancia negativa para las células endoteliales aórticas bovinas indica que un compuesto de ensayo es un vasodilatador indirecto (Figura 12).

Ejemplo 22 - Estudio *in vivo*

Estudios orales

RHE de catorce semanas de edad (con una dieta de sal al 2,2%; Glen Forrest Stockfeeders) fueron asignadas aleatoriamente a un control de tiempo cero o a un tratamiento con un compuesto de ensayo (100 o 500 pmol/kg/min) en la solución de bebida o en la solución de bebida de control (etanol al 5% en agua destilada desionizada (n=5 en cada grupo). Las ratas asignadas al grupo de control de tiempo cero fueron anestesiadas y se les extrajeron el corazón y los riñones, mientras que las ratas asignadas a control y al tratamiento con el compuesto de ensayo fueron pesadas dos veces por semana y se les monitorizó su ingesta de la solución de bebida para permitir el ajuste de la concentración del compuesto de ensayo en la solución de bebida para mantener una dosis constante durante el periodo de estudio de 4 semanas. La presión arterial fue medida dos veces por semana mediante pletismografía en manguito caudal (PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, Nueva Gales del Sur, Australia). Después de 4 semanas, las ratas fueron anestesiadas y se les extrajeron el corazón y los riñones para la cuantificación de la fibrosis.

Cuantificación de la fibrosis

Para cuantificar la fibrosis tisular, rodajas de tejido $\leq 3\text{mm}$ de grosor fueron fijadas en formol tamponado al 10% durante 24 horas, procesadas y embebidas en parafina. Secciones transversales de tres micrómetros fueron tincionadas usando la tinción tricrómica de Masson. Se digitalizó un mínimo de 20 campos aleatorios de las secciones transversales (5 en cada uno de 2 niveles) con un aumento de $\times 20$ y el grado de fibrosis fue determinado como un porcentaje del área del campo de cada imagen digitalizada usando Image-Pro Plus V.7 (Media Cybernetics, Bethesda, Maryland, EE. UU.), luego promediado para determinar el nivel de fibrosis por tejido para cada rata.

Resultados

Los resultados medios de presión arterial sistólica observados para animales con una dieta de sal al 2,2% después de 4 semanas de tratamiento con 100 o 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 o T70 oralmente mostraron una menor presión arterial con respecto a los controles (Figura 13). La presión arterial diastólica media también disminuyó con respecto a los controles para T1, T2, T31 y T70.

Los resultados medios de presión arterial sistólica para T1, T2, T20, T31, T48 y T70 fueron comparados con los índices celulares normalizados de referencia de los compuestos en células musculares lisas vasculares A10 (Figura 14) y en células endoteliales aórticas bovinas (Figura 15) y mostraron una correlación entre los resultados *in vivo* e *in vitro*.

La fibrosis en el corazón después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 o T70 oralmente en RHE de 18 semanas de edad con una dieta de sal al 2,2% es menor con respecto a los controles (Figura 16).

La fibrosis en el riñón después de 4 semanas de tratamiento con 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 o T70 oralmente en RHE de 18 semanas de edad con una dieta de sal al 2,2% es menor con respecto a los controles (Figura 17).

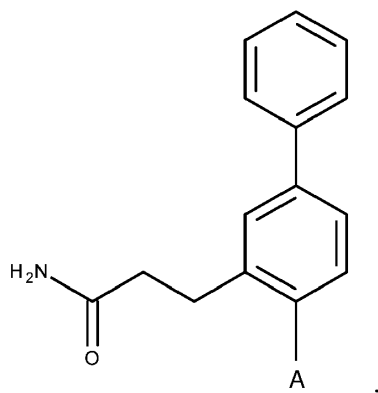
Los índices celulares normalizados de referencia de T1, T2, T20, T31, T48 y T70 sobre células endoteliales aórticas bovinas fueron comparados con los resultados de la fibrosis miocárdica (Figura 18) y con los resultados de la fibrosis renal (Figura 19) para los compuestos y mostraron una correlación entre los resultados *in vivo* e *in vitro*.

Las secciones histológicas de los corazones (Figura 20) de ratas de control (A) o de ratas tratadas durante cuatro semanas con 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) o T31 (e) con una dieta de sal al 2,2% mostraron que el control tiene una fibrosis extensa (véanse las flechas) que aparece como una banda gris clara en el cuarto inferior derecho que se extiende diagonalmente hacia arriba y hacia fuera rodeando el gran vaso sanguíneo, así como numerosas fibras musculares con cantidades menores presentes en toda la micrografía (las fibras musculares aparecen como áreas grises más oscuras diferenciadas). En las secciones de ratas tratadas con T1, T2, T20 y T31 no hay presentes áreas diferenciadas de fibrosis; las fibras musculares aparecen en sección transversal como distintos tonos de gris oscuro.

Las secciones histológicas de los riñones (Figura 21) de ratas de control (A) o de ratas tratadas durante cuatro semanas con 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) o T31 (e) con una dieta de sal al 2,2% mostraron que el control tiene una fibrosis extensa que aparece como bandas gruesas de color gris más claro que rodean completamente todos los túbulos, mientras que, en el centro, 2 túbulos han sido destruidos (flechas). En las secciones de ratas tratadas con T1, T2, T20 y T31, la fibrosis se redujo a bandas delgadas que rodeaban de forma incompleta algunos de los túbulos, no su totalidad.

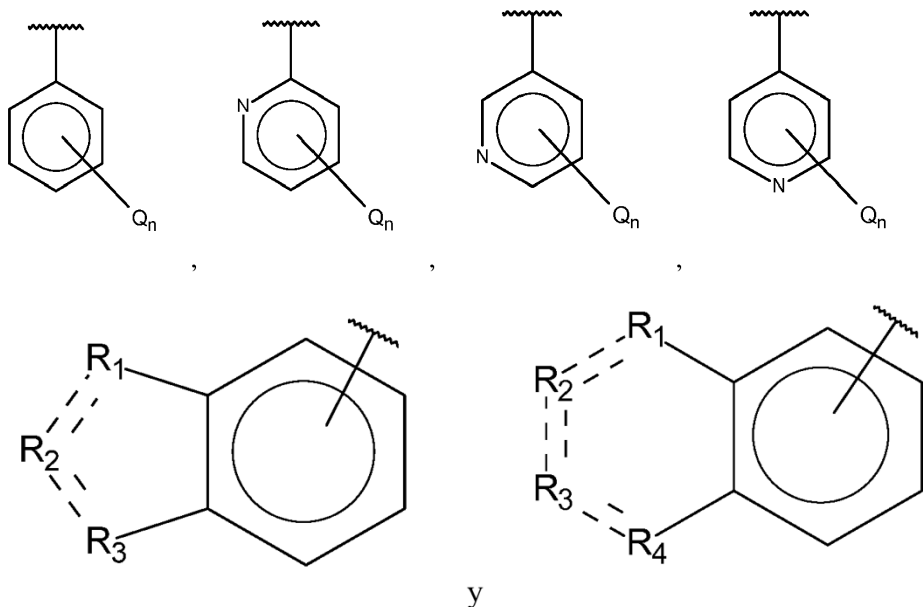
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

5 A se selecciona del grupo que consiste en:



Q se selecciona independientemente de halo, alquilo, hidroxi, amino y amino sustituido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 R₁, R₃ y R₄ son independientemente, C, CH, CH₂, O, N, NH o S, y

R₂ es C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ o C=O,

o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en los que, cuando n es 1, Q no puede ser hidroxi, y

en los que el amino sustituido es de fórmula -NHW y en los que:

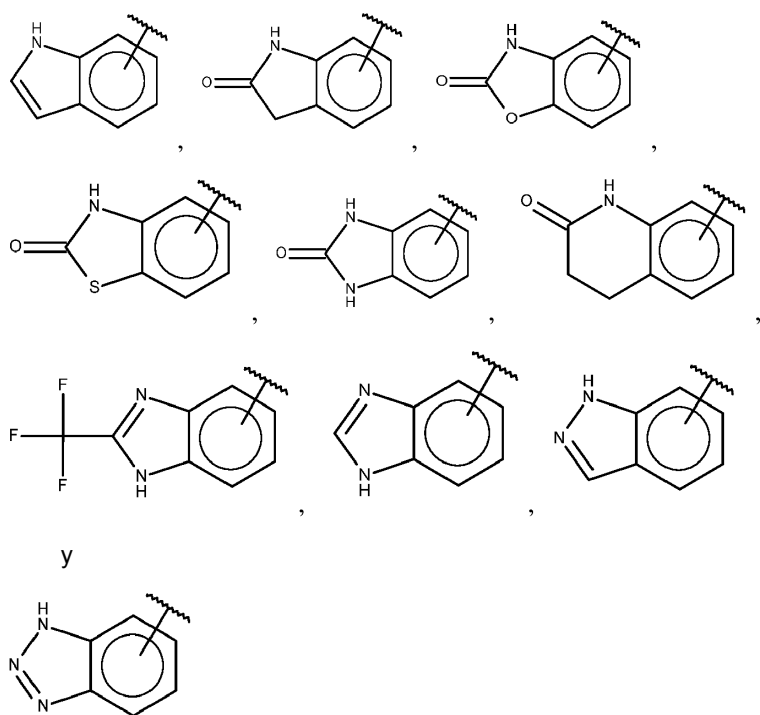
15 W se selecciona de -CN, -SO₂(X)_aY y -CO(X)_aY,

a es 0 o 1,

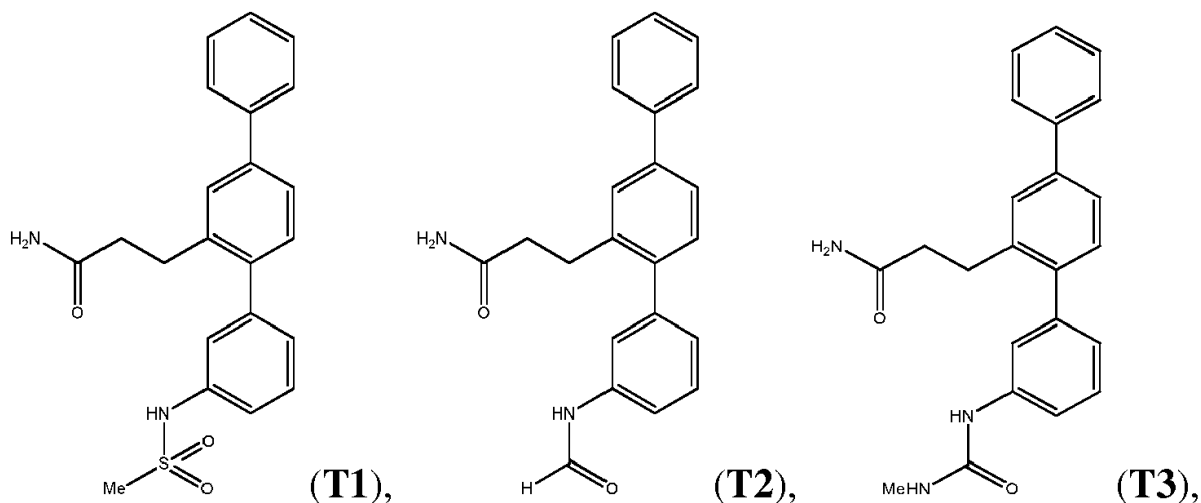
X se selecciona de -NH- y -O-, e

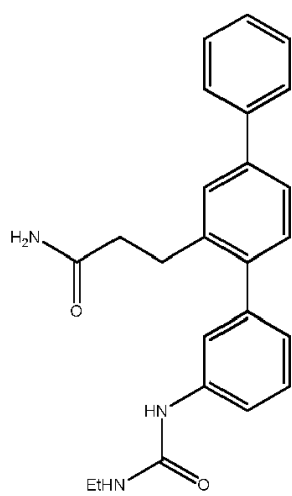
Y se selecciona de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es halo seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I.
3. El compuesto según la reivindicación 1, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es amino sustituido seleccionado del grupo que consiste en -NHSO₂CH₃, -NHCOH, -NHCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NHSO₂NHCH₃, -NHSO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ y -NHCN.
4. El compuesto según la reivindicación 1, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.
5. El compuesto según la reivindicación 1, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A se selecciona entre:

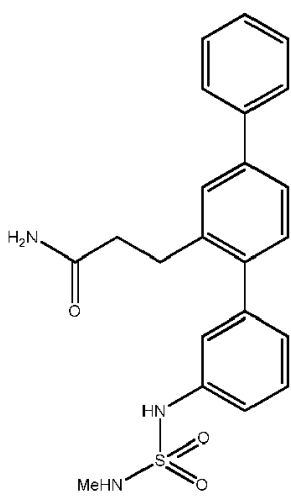


6. El compuesto según la reivindicación 1, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

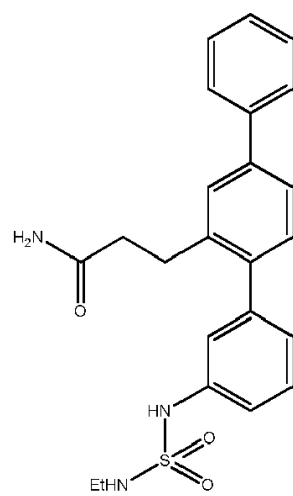




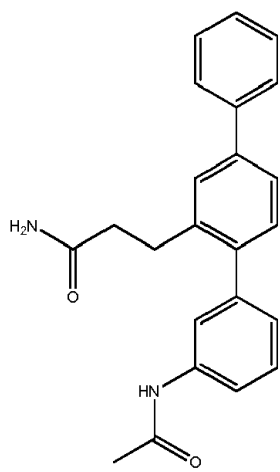
(T4),



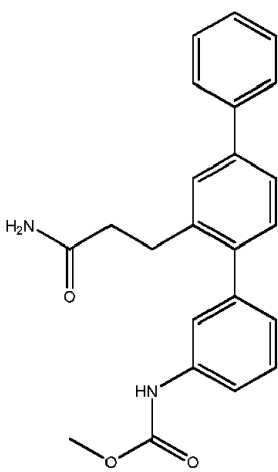
(T5),



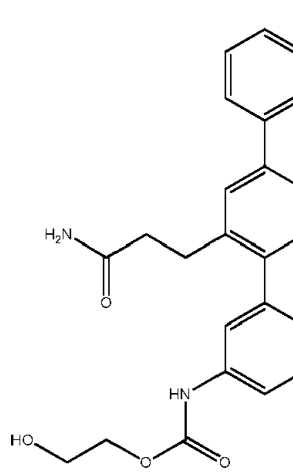
(T6),



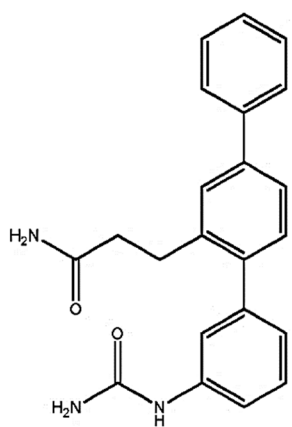
(T10),



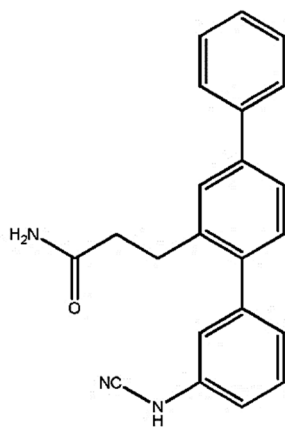
(T11),



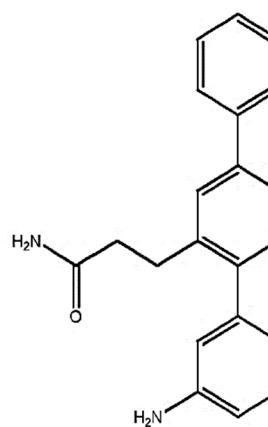
(T12),



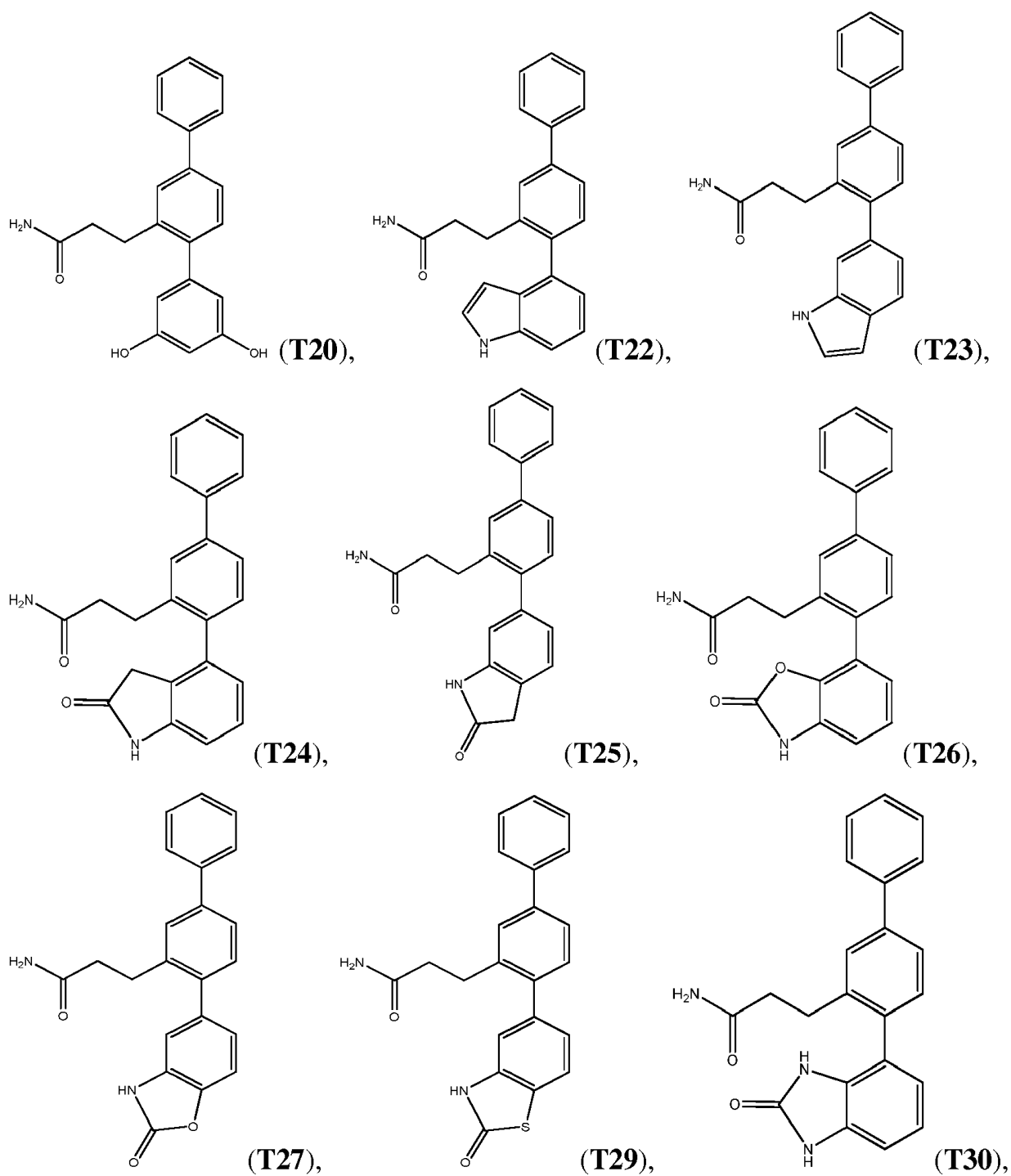
(T15),

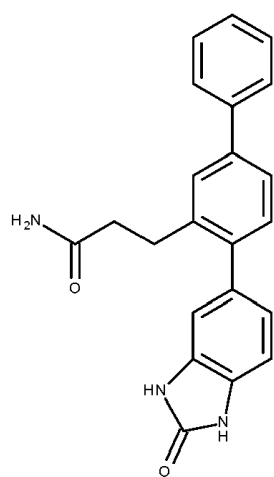


(T16),

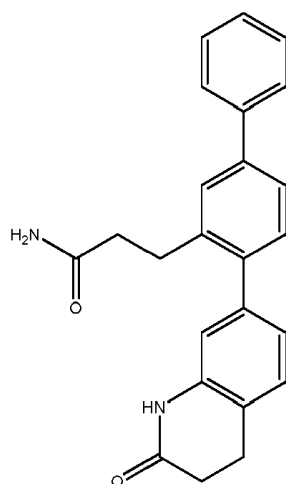


(T18),

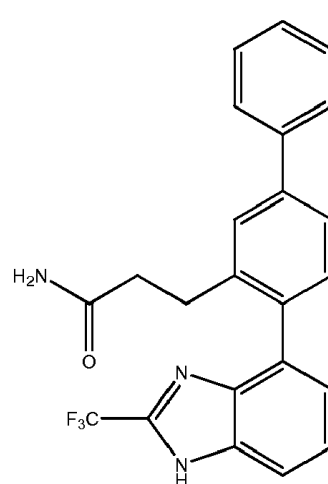




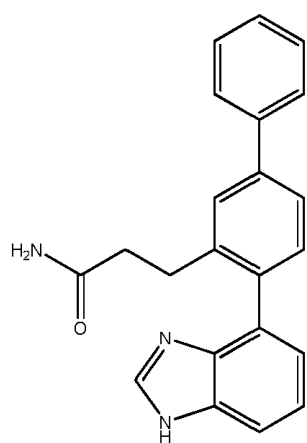
(T31),



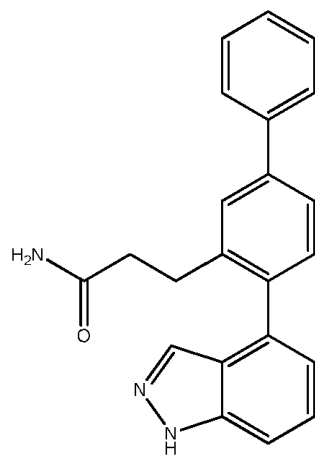
(T32),



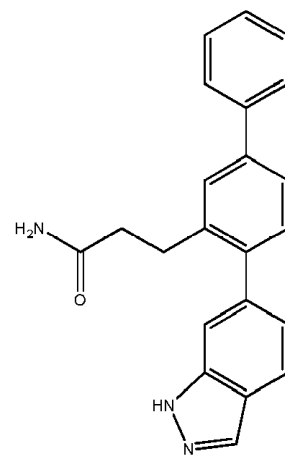
(T33),



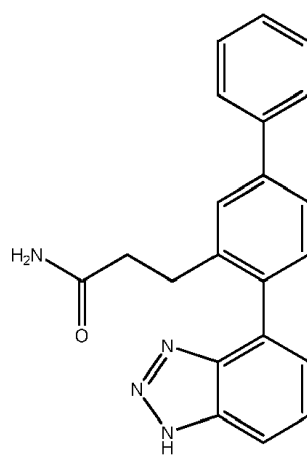
(T35),



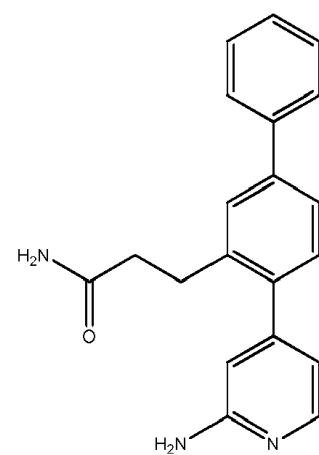
(T37),



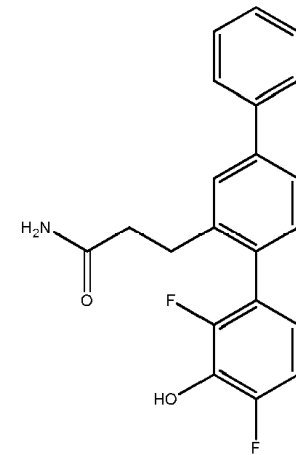
(T38),



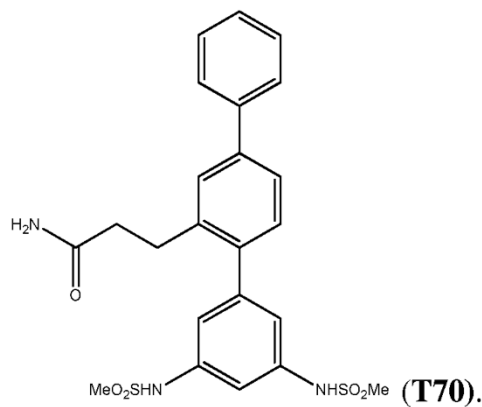
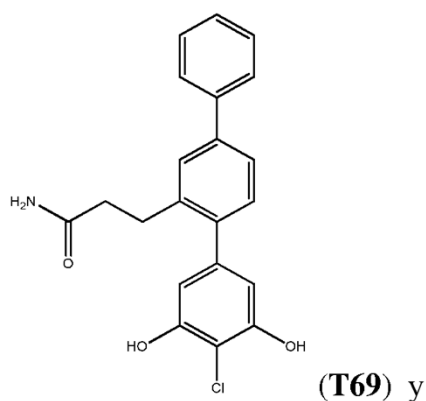
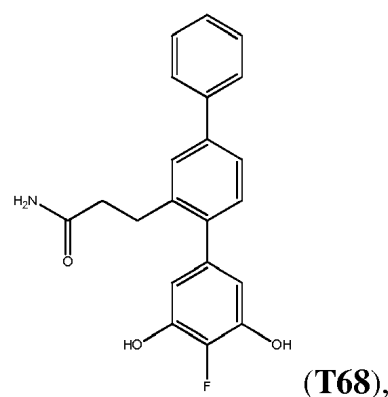
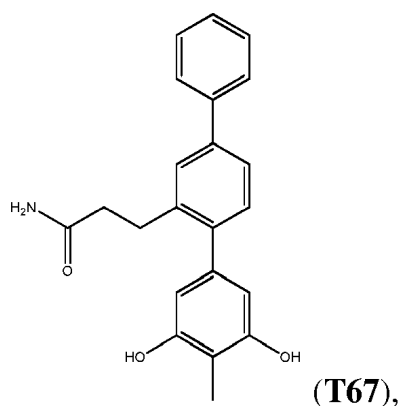
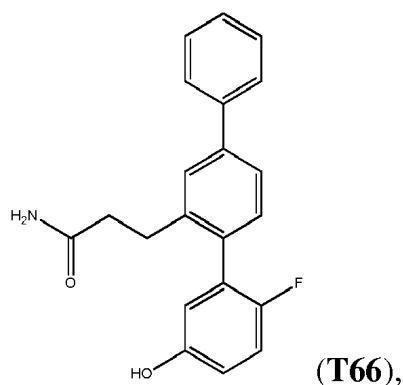
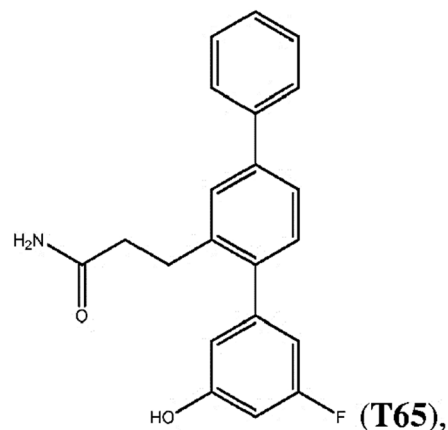
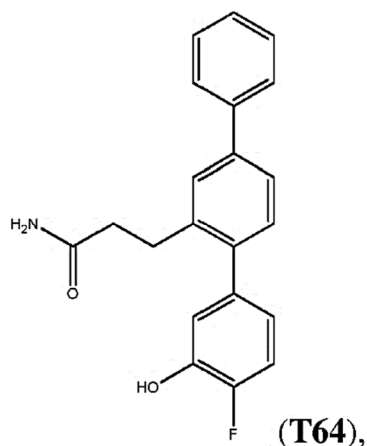
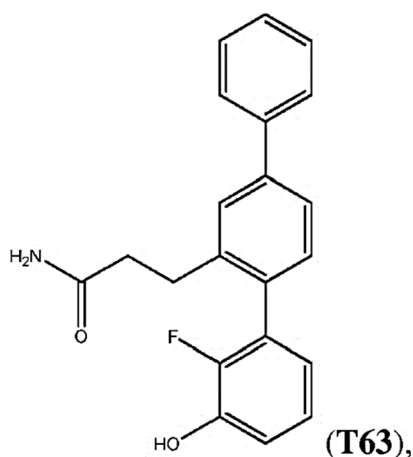
(T39),



(T48),



(T58),



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento terapéutico de la hipertensión o la prehipertensión.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento profiláctico de la fibrosis.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento terapéutico de la fibrosis.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento terapéutico de la hipertensión y la fibrosis.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento de la prehipertensión y la fibrosis.
13. El compuesto, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en el que la fibrosis es fibrosis miocárdica o fibrosis renal.
- 5 14. El compuesto, o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en el que la fibrosis es fibrosis miocárdica y fibrosis renal.

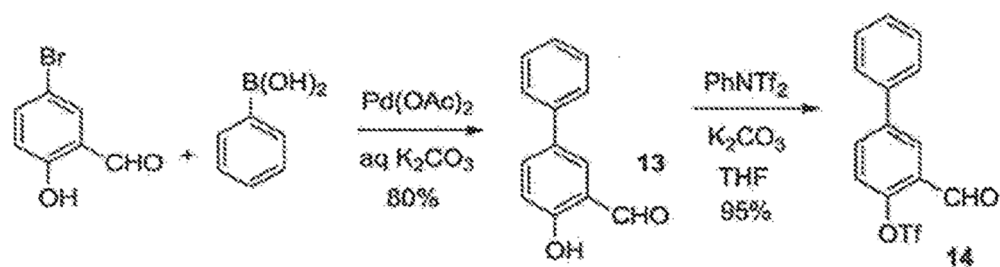


Figura 1

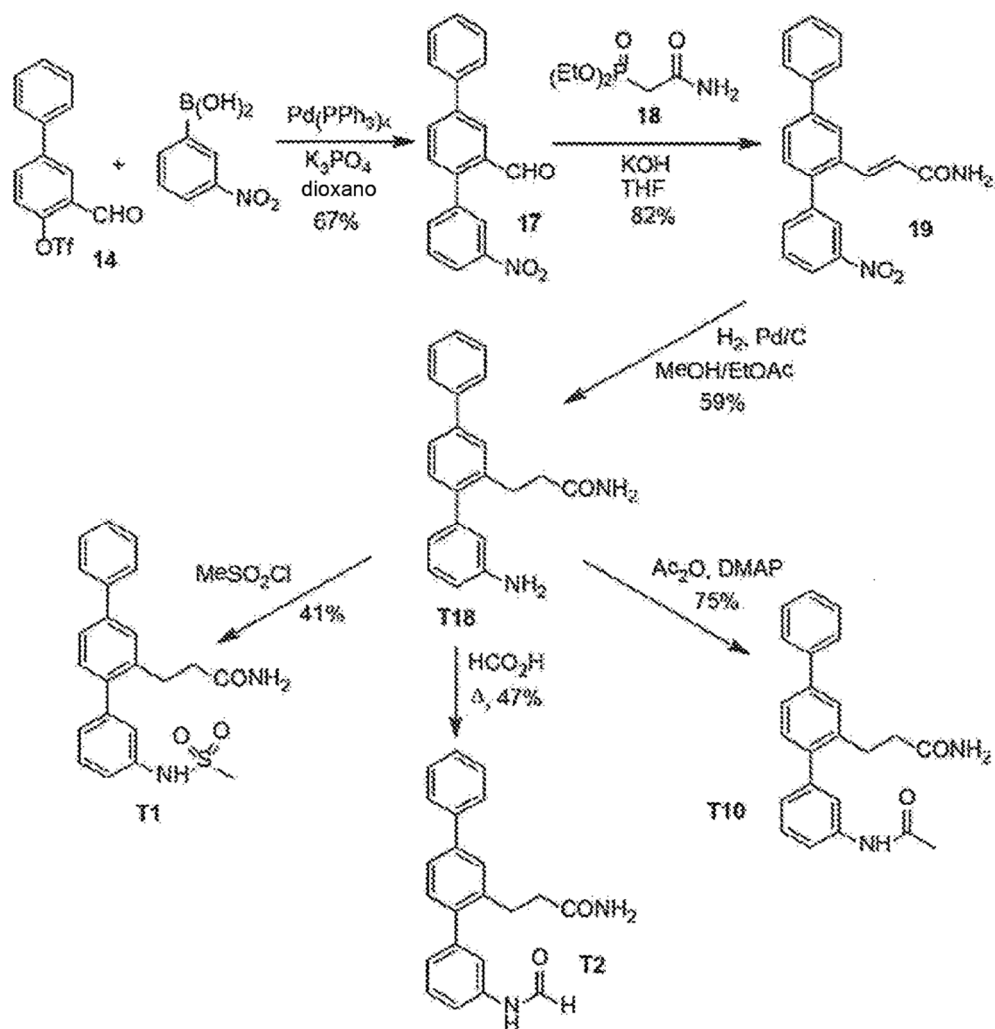


Figura 2

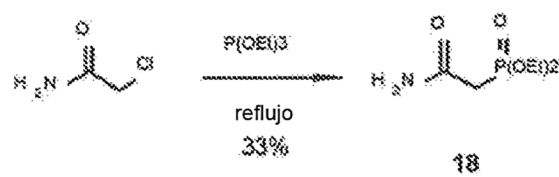


Figura 3

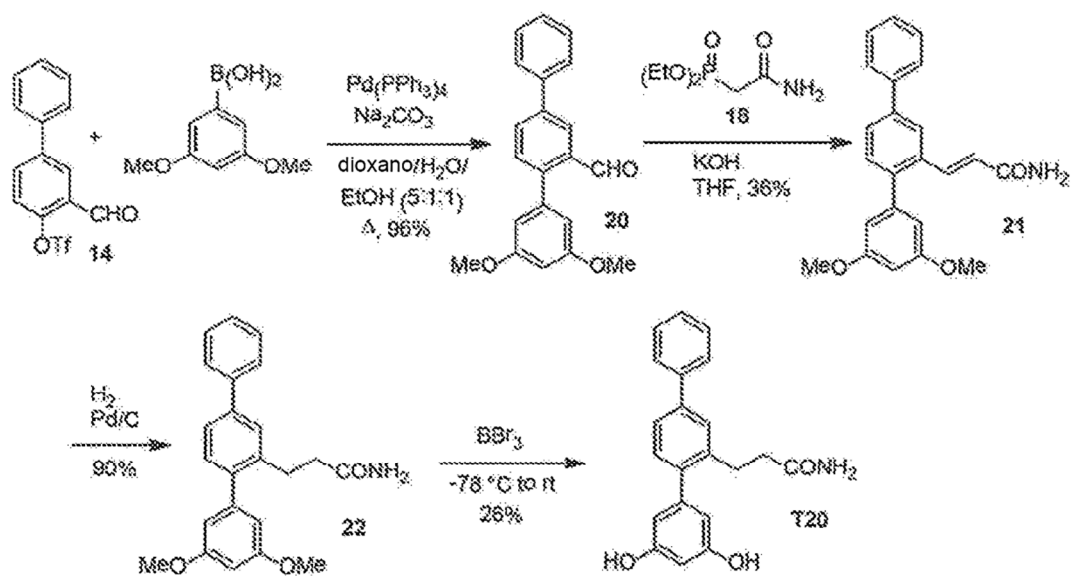


Figura 4

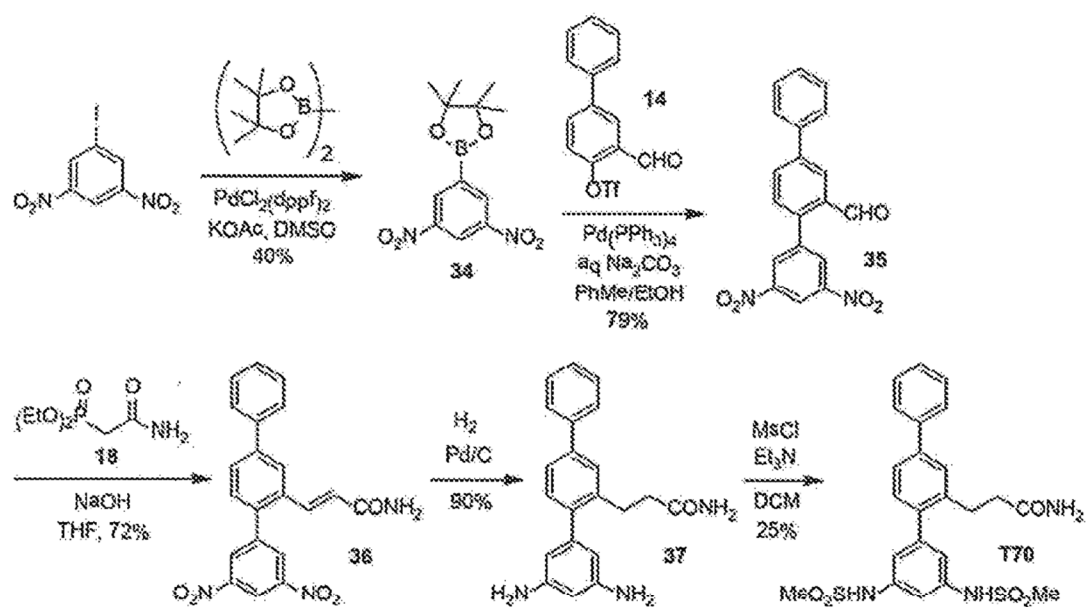


Figure 5

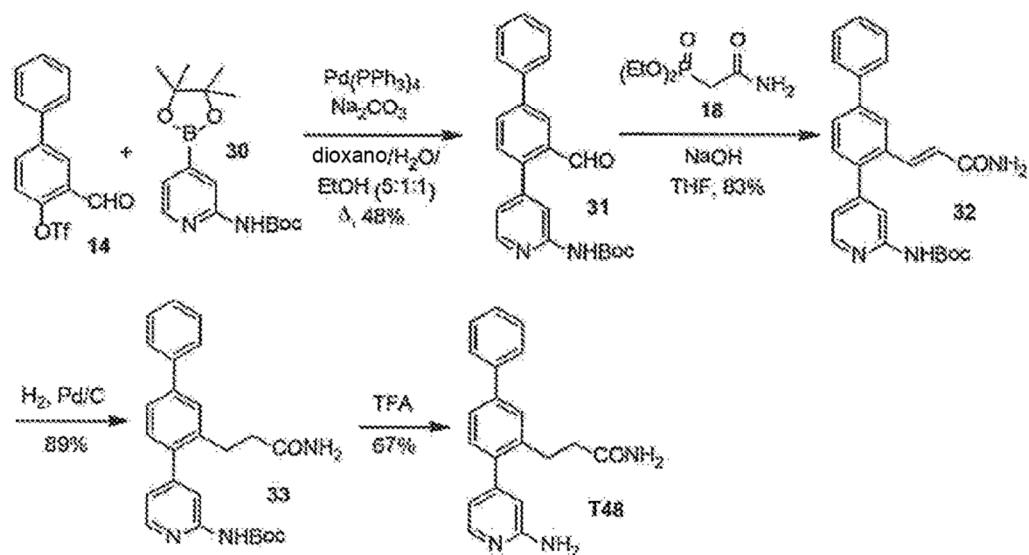


Figure 6

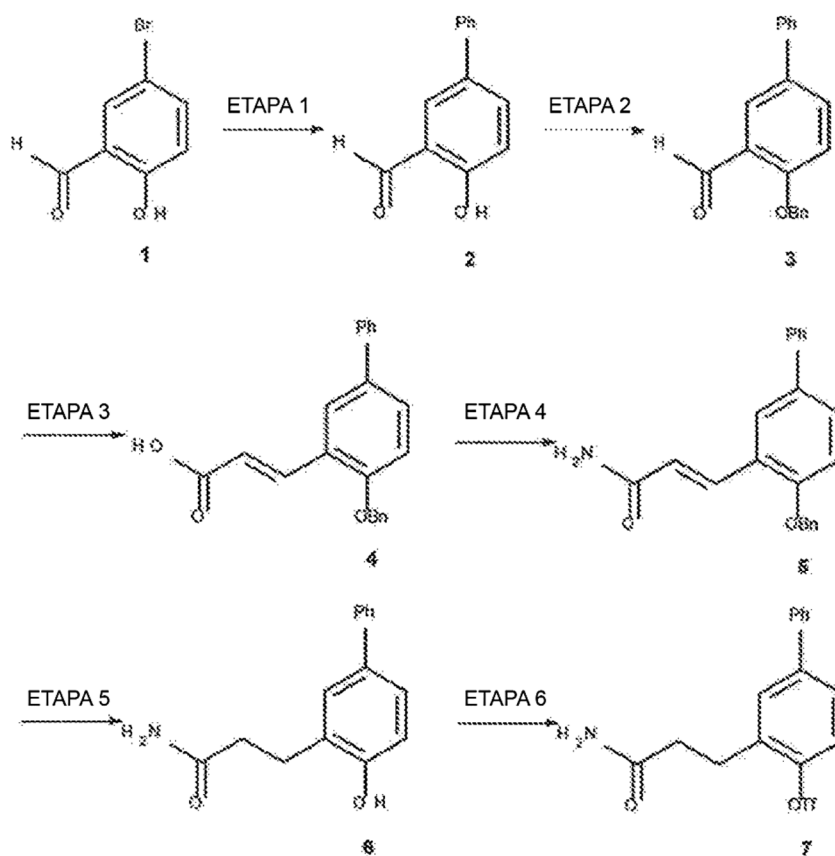


Figura 7

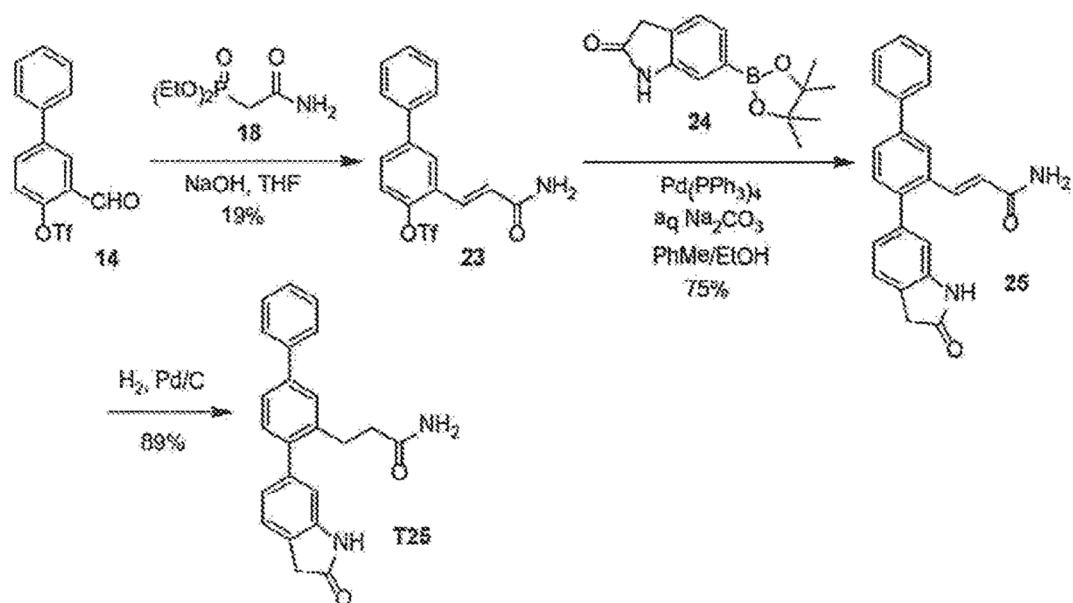


Figura 8

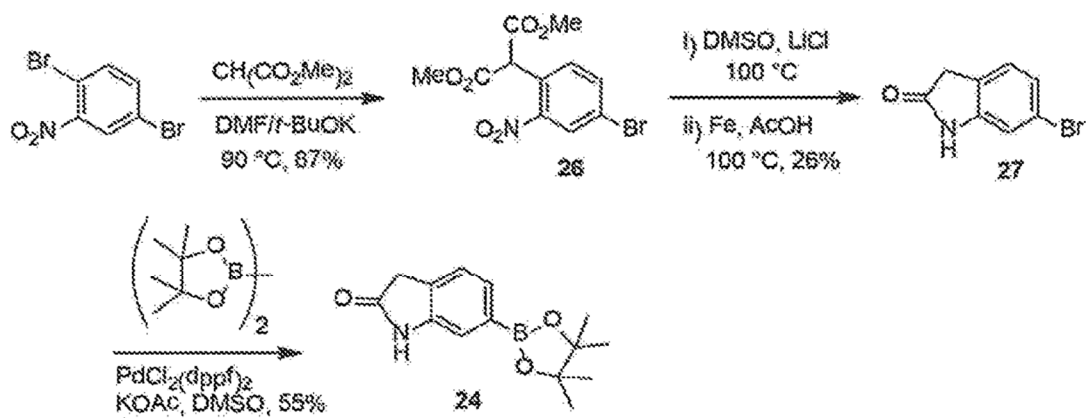
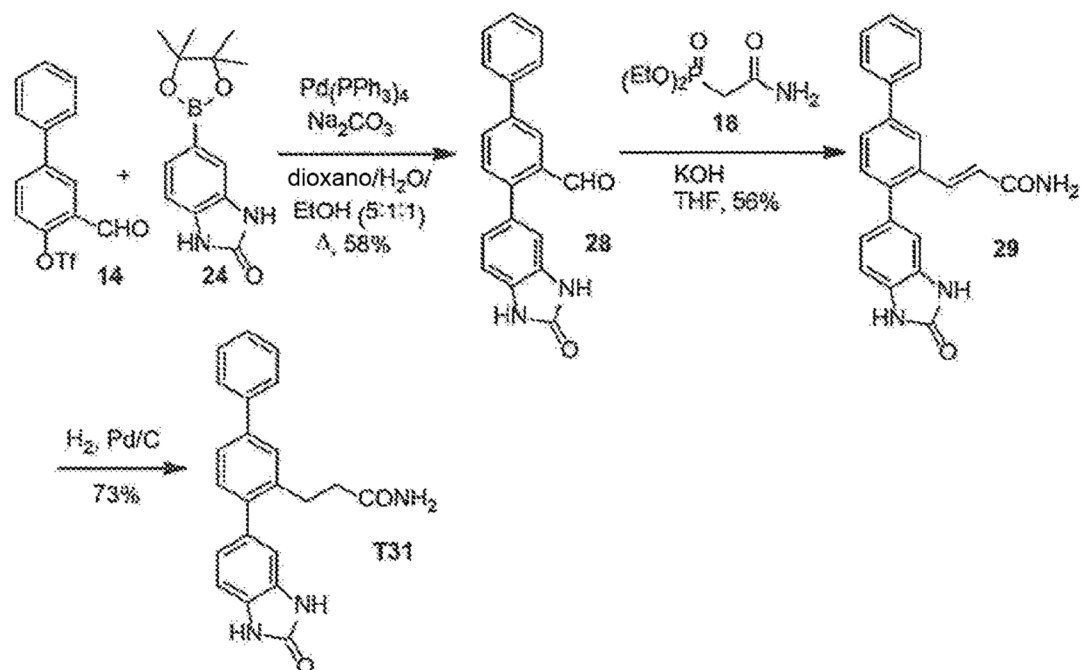


Figura 9

**Figura 10**

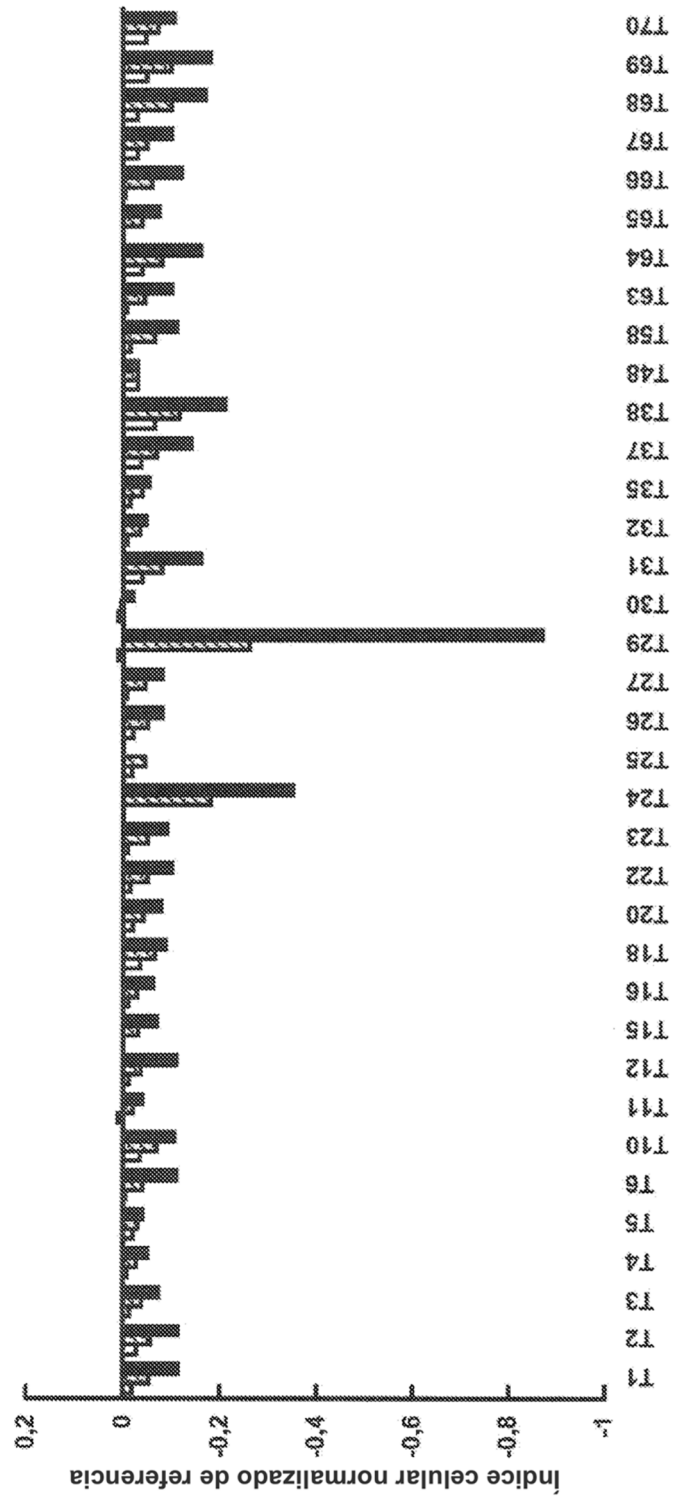


Figura 11

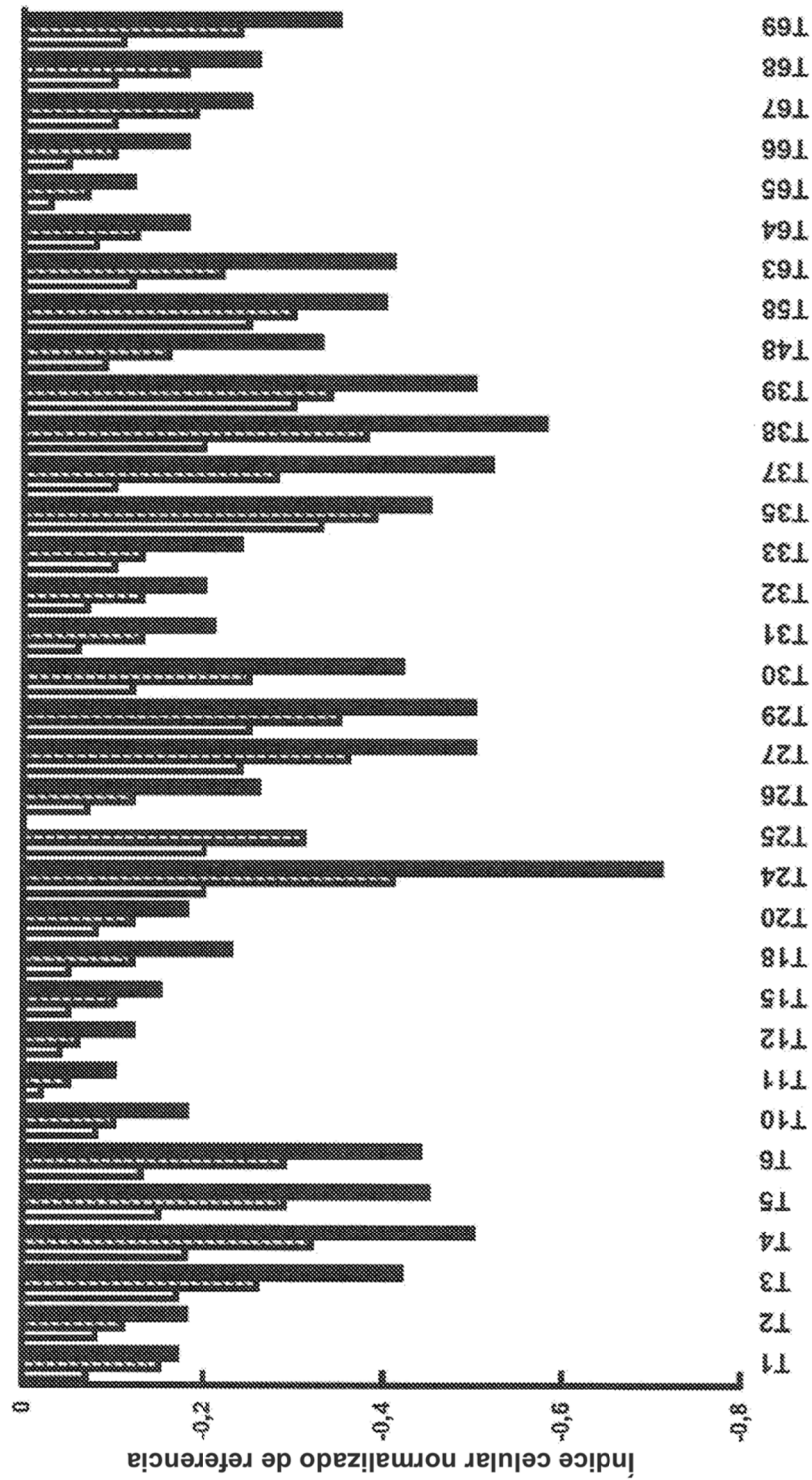


Figura 12

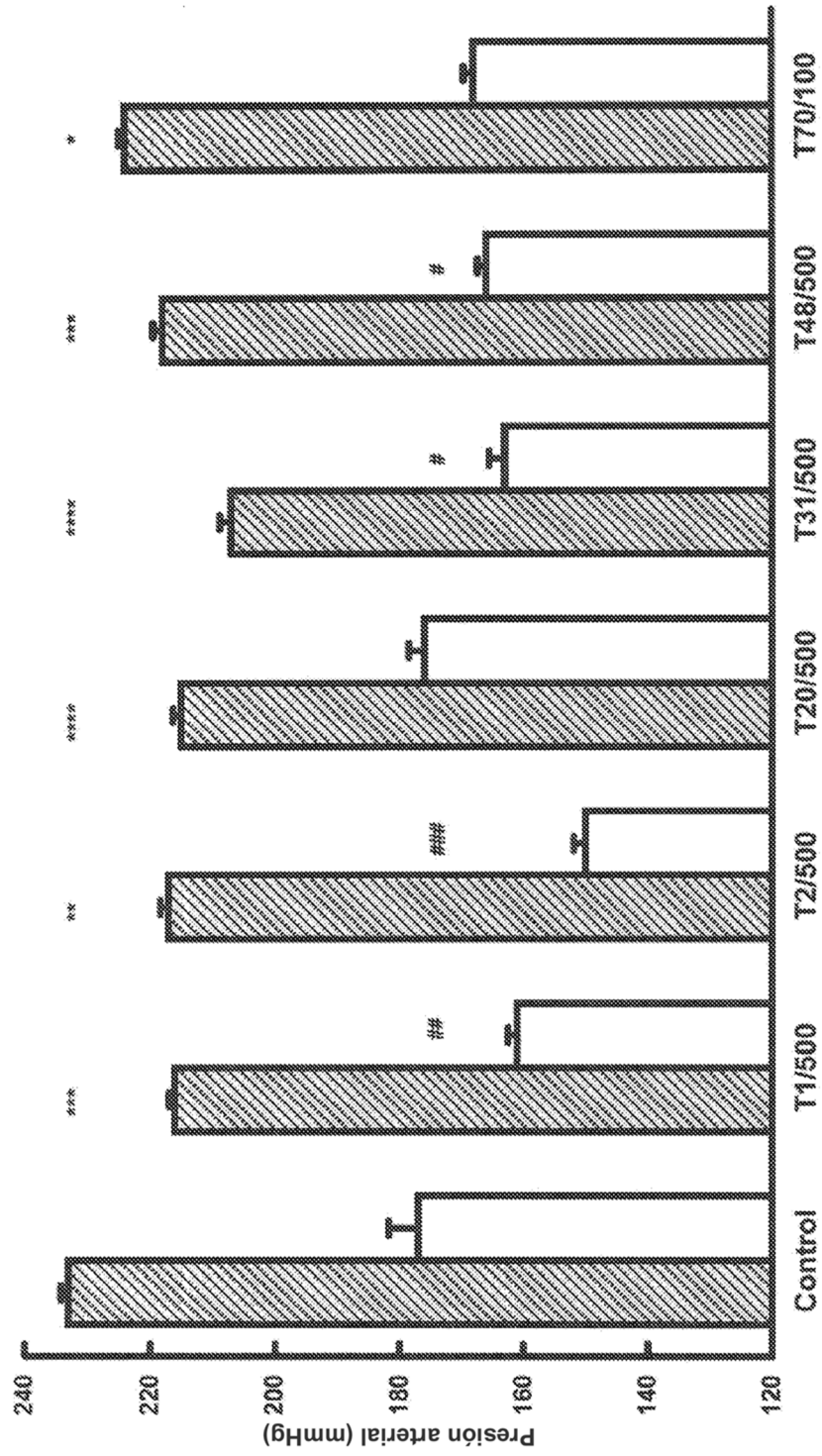


Figura 13

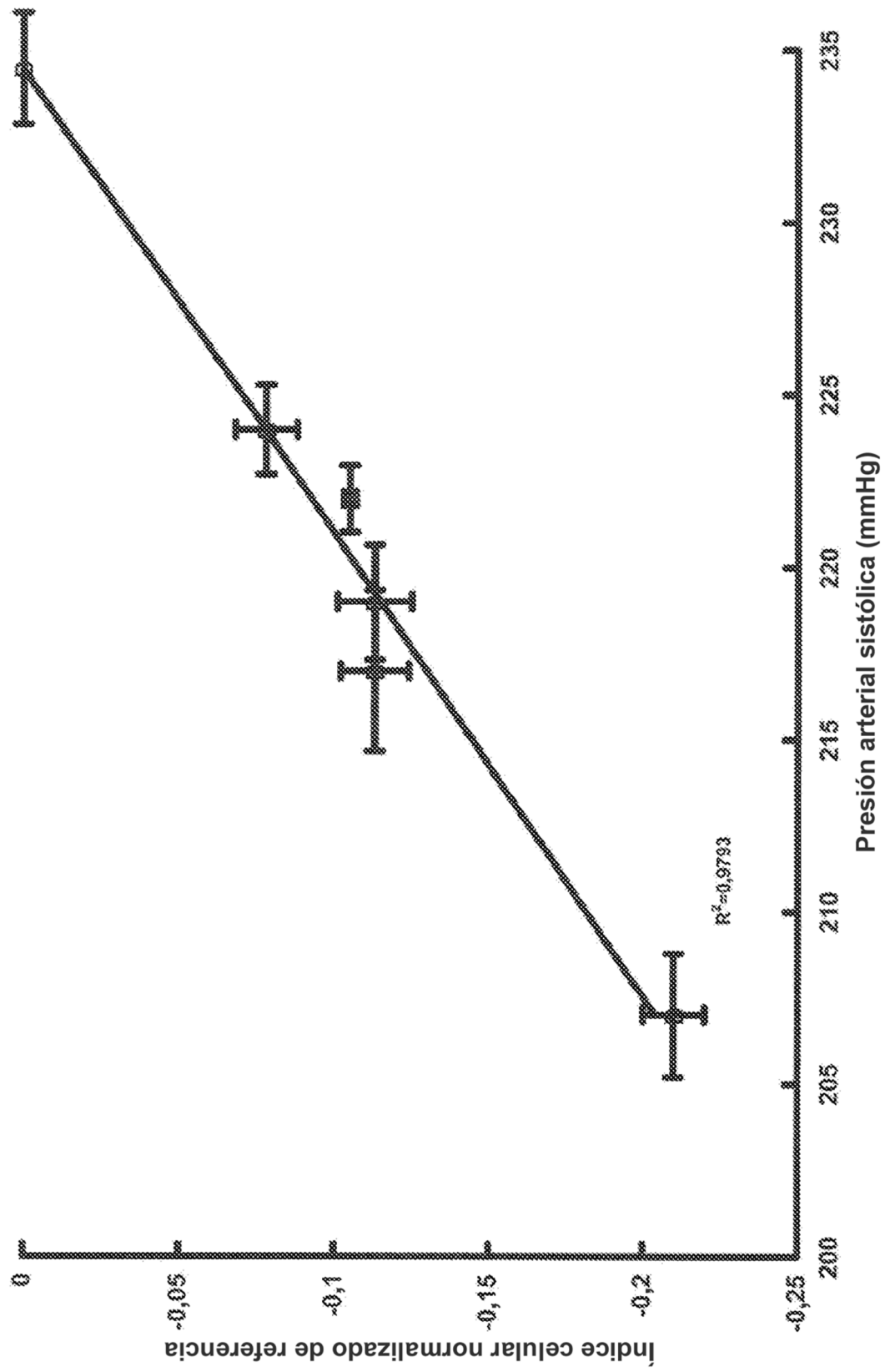


Figura 14

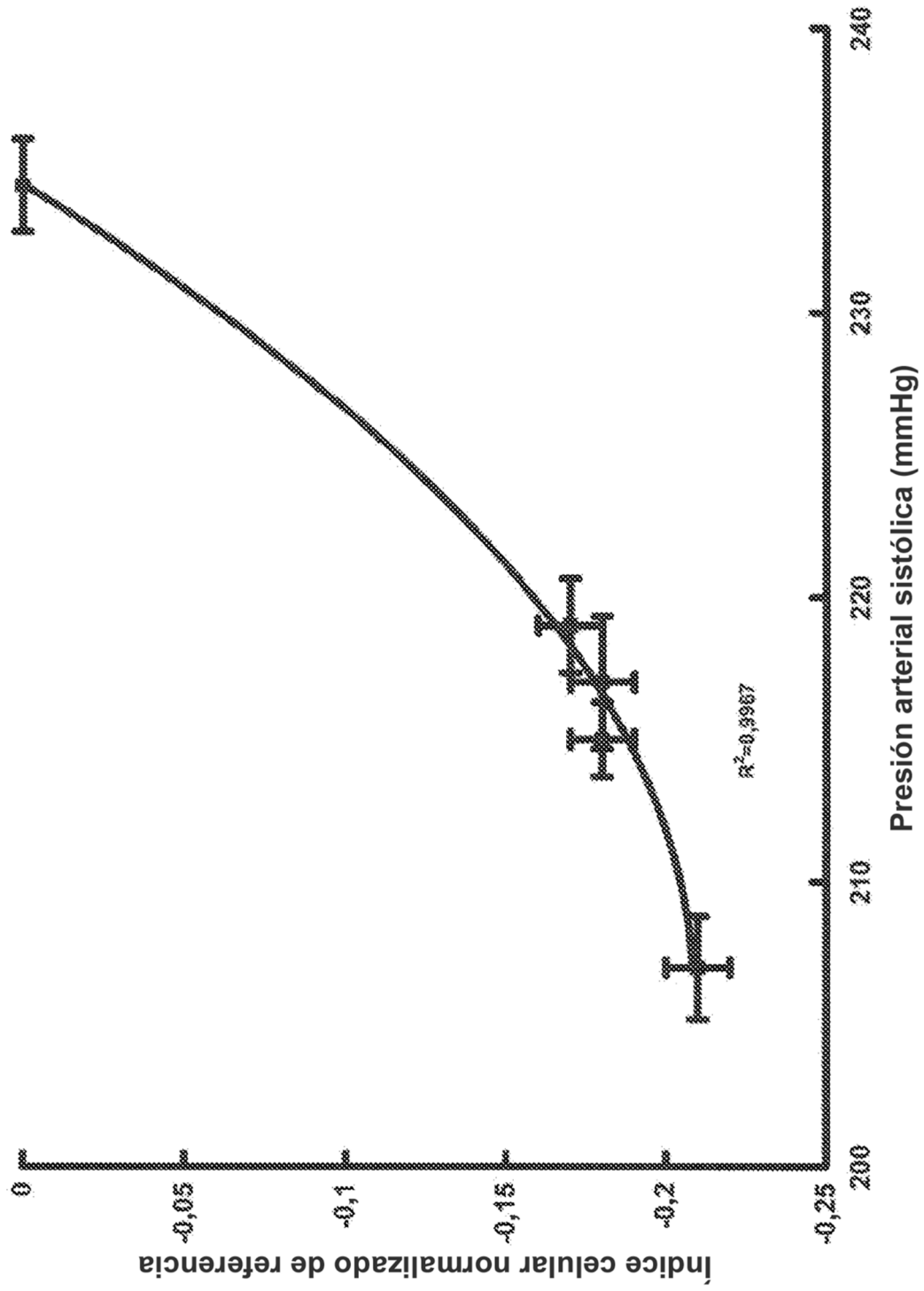


Figura 15

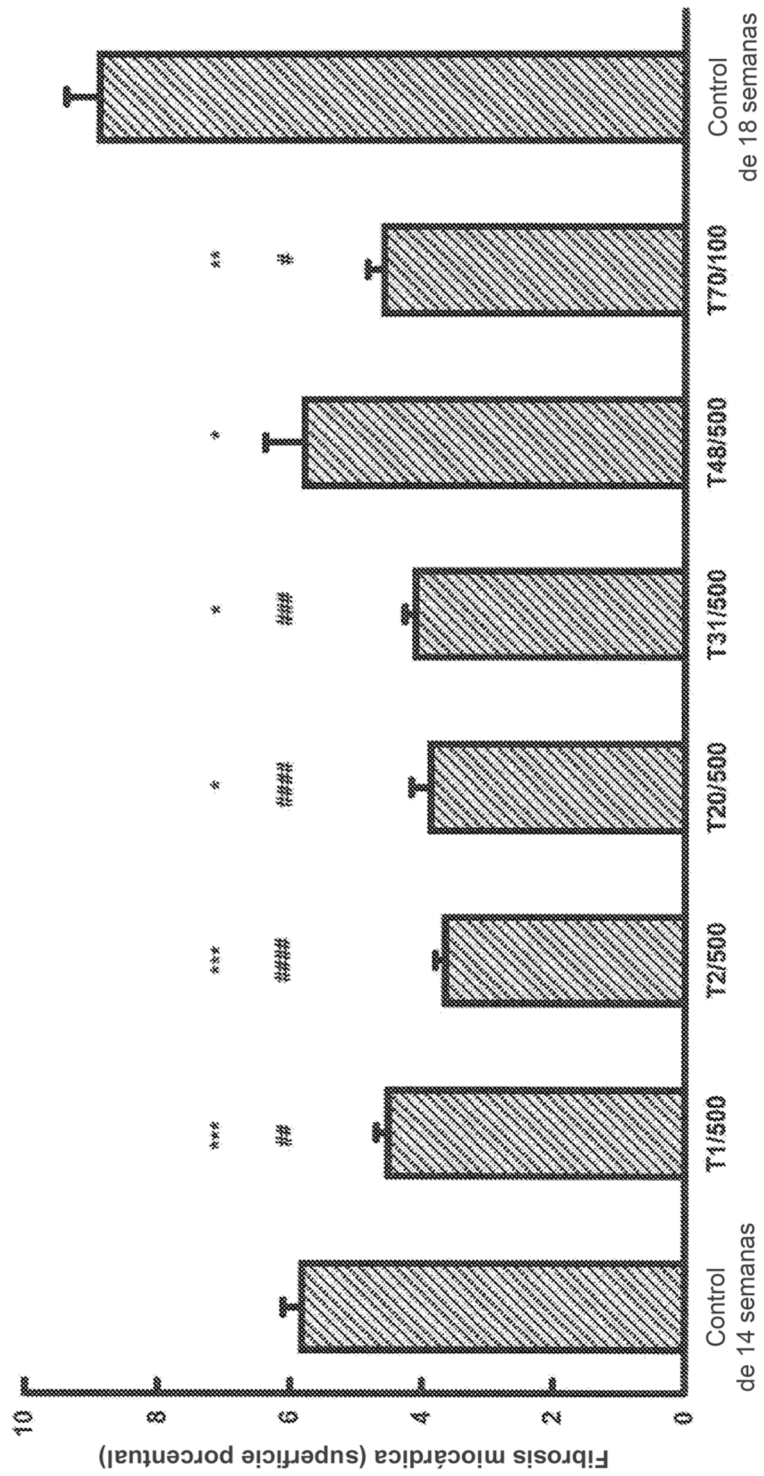


Figura 16

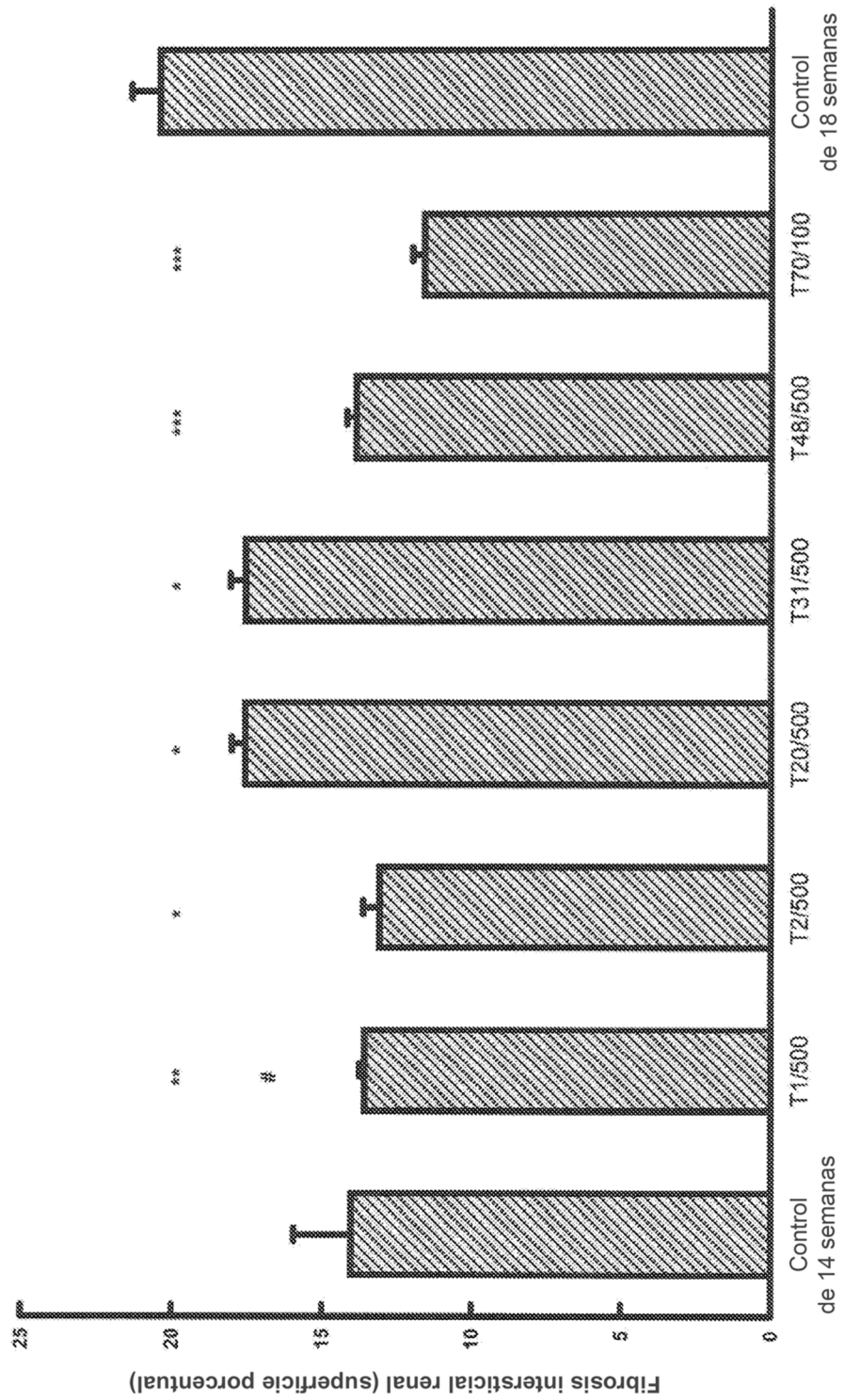


Figura 17

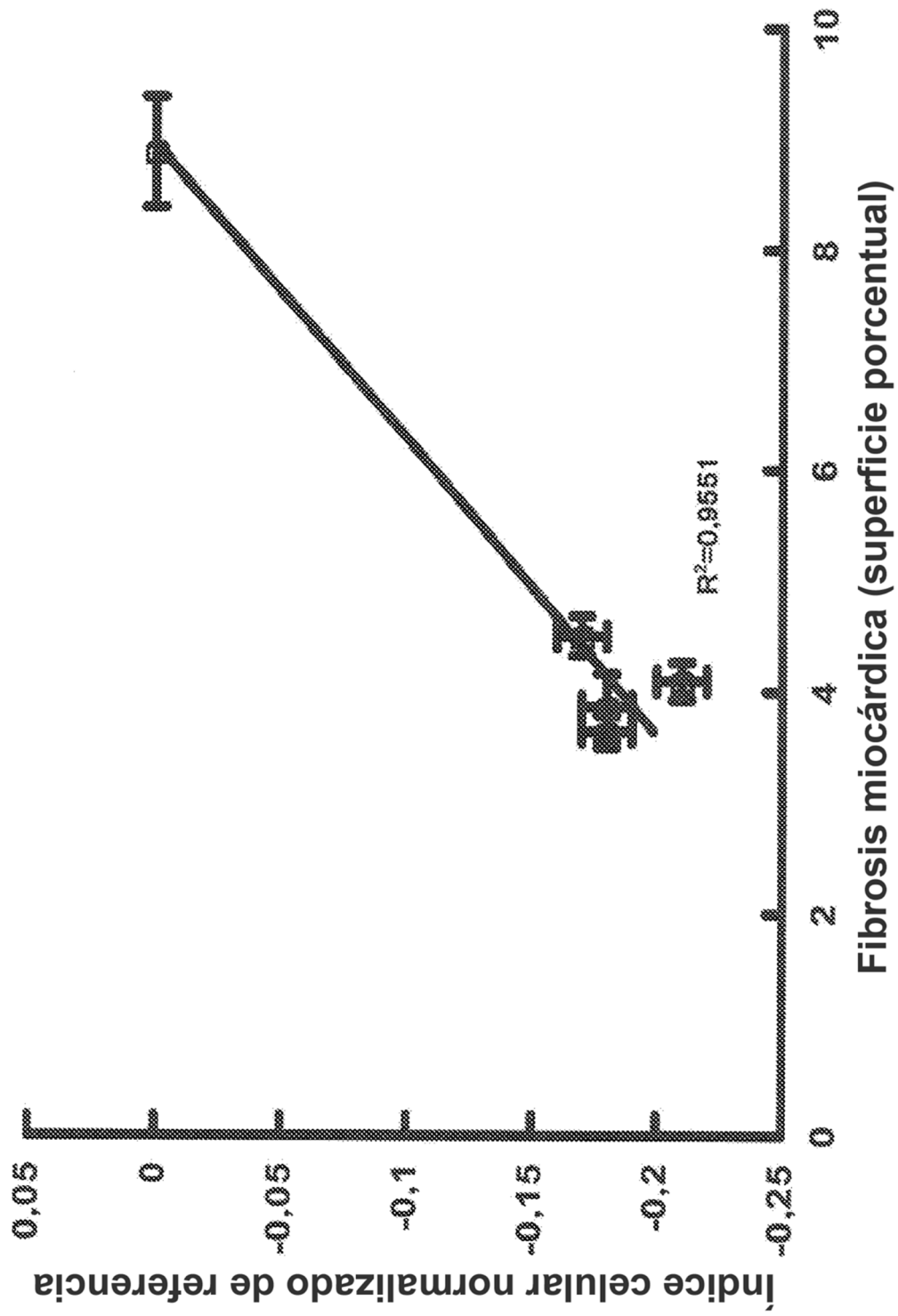


Figura 18

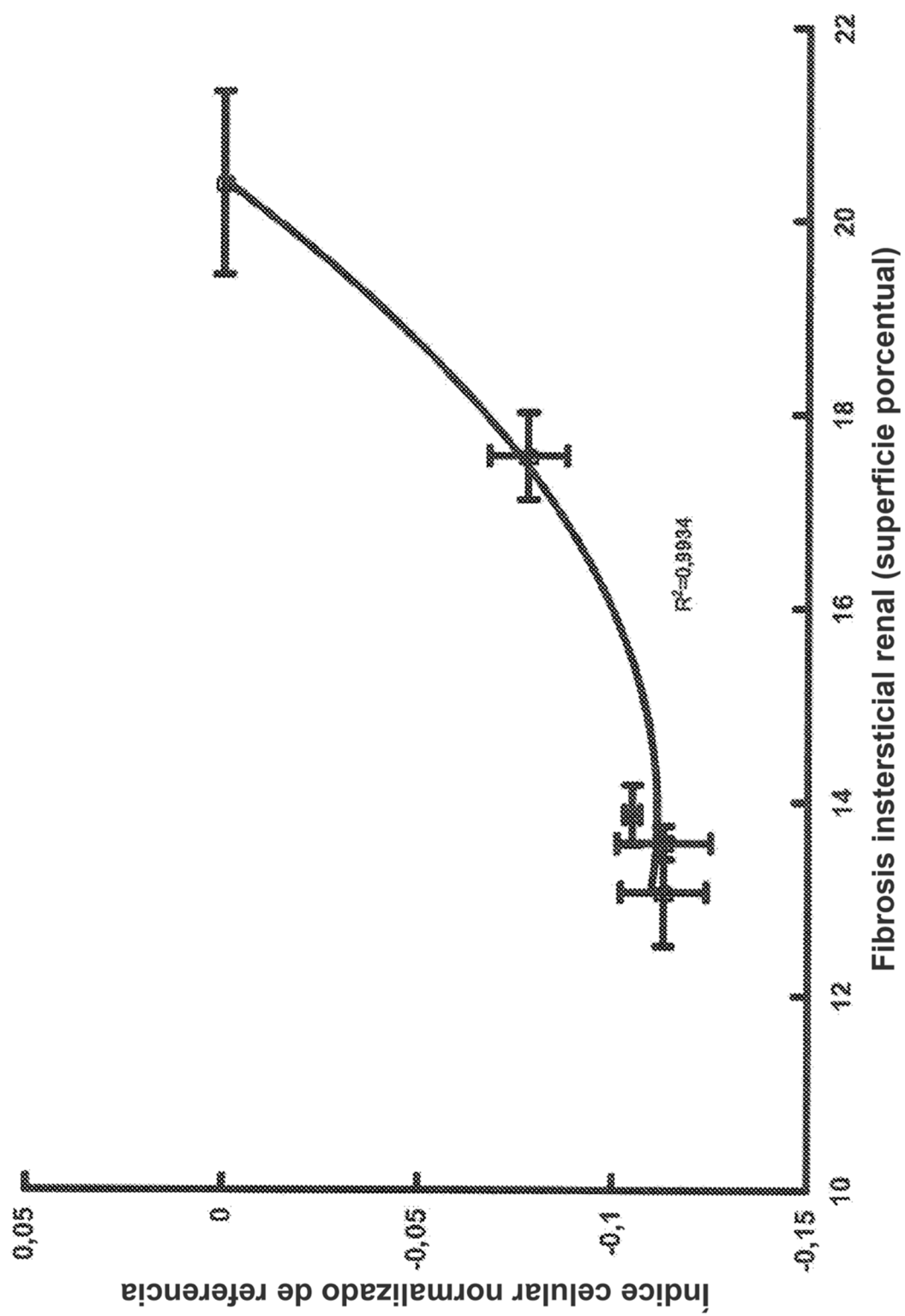


Figura 19

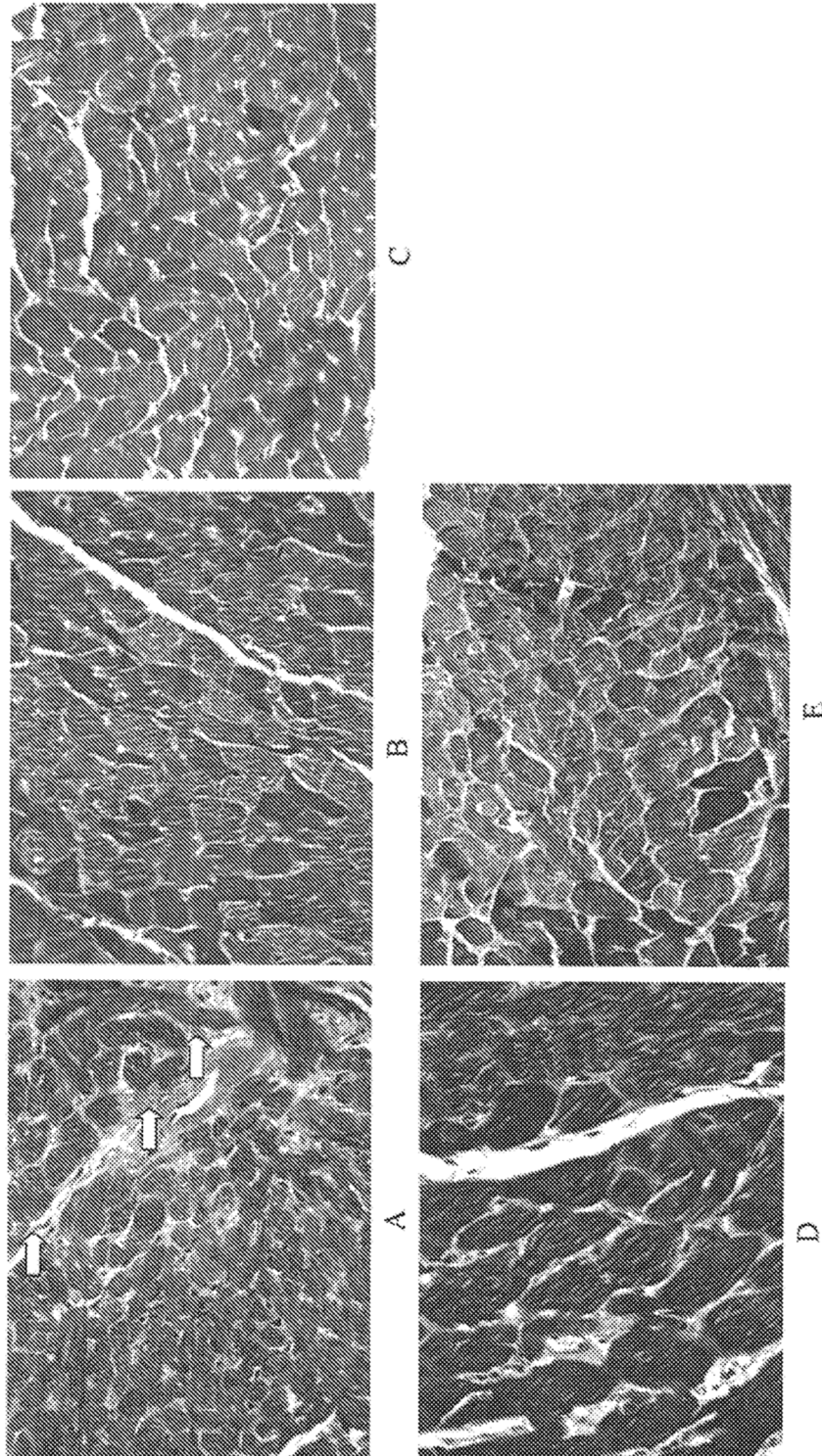


Figure 20

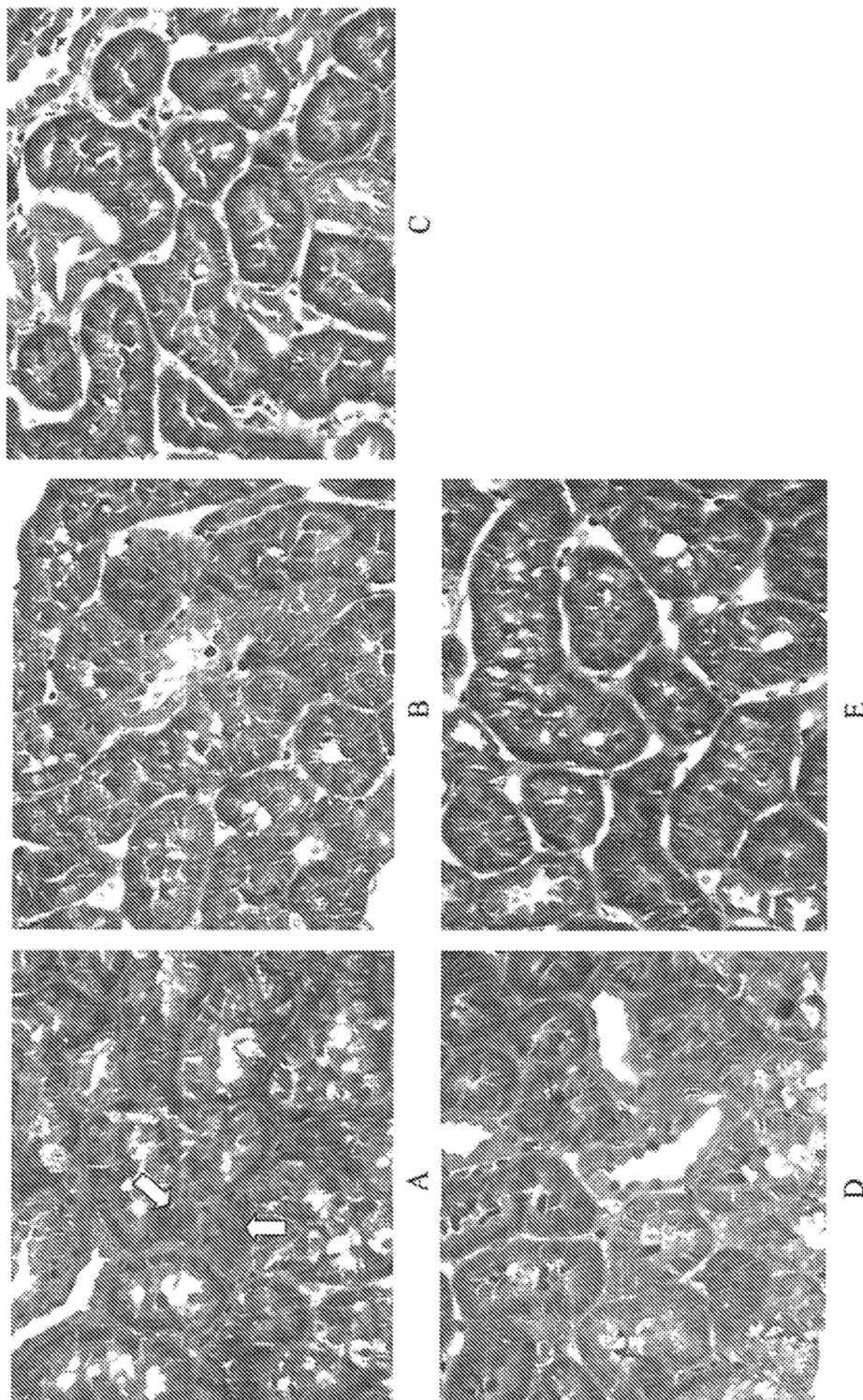


Figure 21