

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 721**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 319/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013** **E 19193576 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3656758**

54 Título: **Intermedios para la preparación de inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90**

30 Prioridad:

09.02.2012 US 201261597004 P

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

01.07.2024

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF KANSAS (100.0%)
245 Strong Hall 1450 Jayhawk Boulevard
Lawrence, KS 66045, US**

72 Inventor/es:

**BLAGG, BRIAN S. J.;
KUSUMA, BHASKAR REDDY y
SUNDSTROM, TEATHER**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 974 721 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

Intermedios para la preparación de inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90

- 5 Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo los números de subvención CA120458, CA109265, NS054847 y DK073594, otorgados por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Aproximadamente 26 millones de estadounidenses padecen diabetes tipo 1 o tipo 2. A pesar del uso de insulina y medicamentos antidiabéticos orales para ayudar a mantener la euglucemia, alrededor del 60-70% de estos individuos desarrollan neuropatía diabética periférica (DPN). Veves, A.; Backonja, M.; Malik, R. A., Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. Pain Med. 2008, 9, 660-674.

- 15 Hasta la fecha, los enfoques para el tratamiento de DPN se han centrado en rutas/objetivos directamente limitados a la hiperglucemia (es decir, vías de poliol y hexosamina, productos finales de glicación avanzada (AGE), estrés oxidativo mejorado, activación de PKC). Tomlinson, D. R.; Gardiner, N. J., Glucose neurotoxicity. Nat Rev Neurosci 2008, 9 (1), 36-45.

- 25 Desafortunadamente, la contribución de estos objetivos/rutas a la progresión de la DPN difiere entre los individuos y no ocurre con la uniformidad bioquímica y, en consecuencia, estos enfoques han tenido poco éxito para el manejo de la DPN. Como un enfoque alternativo, hemos explorado la modulación farmacológica de las chaperonas moleculares para promover una respuesta citoprotectora amplia que puede mejorar la capacidad del paciente para tolerar los insultos hiperglucémicos y mejorar los síntomas de la DPN.

- 30 Las chaperonas moleculares, tales como las proteínas de choque térmico 90 y 70 (Hsp90, Hsp70), son esenciales para plegar polipéptidos nacientes en sus estructuras biológicamente activas y para el replegamiento de proteínas agregadas y desnaturalizadas que se producen por el estrés celular. Mayer, M. P.; Bukau, B., Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. Cell Mol Life Sci 2005, 62 (6), 670-84; Peterson, L. B.; Blagg, B. S., To fold or not to fold: modulation and consequences of Hsp90 inhibition. Future Med Chem 2009, 1 (2), 267-283.

- 35 Numerosas condiciones que causan estrés celular también pueden inducir la "respuesta de choque térmico" (HSR); La regulación positiva de la transcripción de genes antioxidantes y chaperonas como Hsp70. De forma importante, la inhibición de moléculas pequeñas de Hsp90 es suficiente para inducir la HSR. KU-32 (FIG. 1) es un inhibidor del extremo C terminal de Hsp90 de molécula pequeña que se basa en la novobiocina, un agente antimicrobiano natural que inhibe la ADN girasa. KU-32 se describe en la patente de EE.UU. No. 7,622,451 de Blagg et al. y la patente de EE.UU. No. 7,960,353 de Blagg. Aunque la etiología de DPN no está relacionada con la acumulación de una proteína plegada o agregada específica, la hiperglucemia puede aumentar el estrés oxidativo y la modificación oxidativa de los aminoácidos (Obrosova, I. G., Diabetes and the peripheral nerve. Biochim Biophys Acta 2009, 10, 931-940; Akude, E.; Zhene-bitskaya, E.; Roy Chowdhury, S. K.; Girling, K.; Fernyhough, P., 4-Hydroxy-2-Nonenal Induces Mitochondrial Dysfunction and Aberrant Axonal Outgrowth in Adult Sensory Neurons that Mimics Features of Diabetic Neuropathy. Neurotox Res 2009, 1, 28-38) que dañan el plegamiento de proteínas (Muchowski, PJ; Wacker, JL, Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. Nat Rev Neurosci 2005, 6 (1), 11-22) decrease mitochondrial protein import (Baseler, W. A.; Dabkowski, E. R.; Williamson, C. L.; Croston, T. L.; Thapa, D.; Powell, M. J.; Razunguzwa, T. T.; Hollander, J. M., Proteomic alterations of distinct mitochondrial subpopulations in the type 1 diabetic heart: contribution of protein import dysfunction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011, 300 (2), R186-200) y promueven la disfunción mitocondrial. Tomlinson et al., 2008 Id.; Obrosova et al., 2009 Id.

- 40 Incluso en ausencia de un único agregado proteico específico de la enfermedad, se ha demostrado que la inducción farmacológica de las chaperonas moleculares citoprotectoras puede mejorar la función de las fibras mielinizadas y no mielinizadas en modelos celulares de estrés glucotóxico y modelos animales de DPN. Urban, M. J.; Li, C.; Yu, C.; Lu, Y.; Krise, J. M.; McIntosh, M. P.; Rajewski, R. A.; Blagg, B. S. J.; Dobrowsky, R. T., Inhibiting Heat Shock Protein 90 Reverses Sensory Hypoalgesia in Diabetic Mice. ASN Neuro 2010, 2, e00040 DOI:189-199.

- 55 Mecánicamente, KU-32 fue ineficaz para prevenir la desmielinización inducida por neuregulina de cultivos mielinizados de neuronas sensoriales preparadas a partir de ratones doble knockout Hsp70,1 y 70,3, lo que indica que Hsp70 es necesaria para la actividad neuroprotectora manifestada por KU-32. De forma similar, el tratamiento semanal con KU-32 restableció la función nerviosa sensorial y motora normal en ratones diabéticos de tipo salvaje, pero no pudo revertir múltiples índices clínicos de DPN en los ratones knockout Hsp70 con diabetes. Urban et al., 2010 Id. De forma colectiva, estos estudios proporcionan los fundamentos biológicos y

clínicos para apoyar la modulación de las chaperonas moleculares como un enfoque viable para el tratamiento de la DPN.

Un aspecto envidiable de KU-32 es que induce Hsp70 a concentraciones muy inferiores a las necesarias para inhibir la capacidad de plegamiento de proteínas Hsp90. Urban et al., 2010 Id. Por lo tanto, KU-32 posee una ventana terapéutica bastante amplia que disocia las propiedades citoprotectoras de los efectos potencialmente citotóxicos resultantes de la degradación de las proteínas cliente dependientes de Hsp90. Peterson et al., 2009 Id. Este laboratorio demostró previamente que las moléculas que contienen una benzamida, como se encuentra en la novobiocina, presentan actividades antiproliferativas, mientras que las moléculas que contienen una acetamida (por ejemplo, KU-32) manifiestan propiedades neuroprotectoras. Sin embargo, estos estudios previos buscaron evaluar las relaciones estructura-actividad para los análogos de novobiocina como agentes anticancerígenos (Burlison, J. A.; Avila, C.; Vielhauer, G.; Lubbers, D. J.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S., Development of novobiocin analogues that manifest anti-proliferative activity against several cancer cell lines. J Org Chem 2008, 73 (6), 2130-7; Donnelly, A. C.; Mays, J. R.; Burlison, J. A.; Nelson, J. T.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J., The Design, Synthesis, and Evaluation of Coumarin Ring Derivatives of the Novobiocin Scaffold that Exhibit Antiproliferative Activity. J. Org. Chem 2008, 73 (22), 8901-8920) en lugar de explorar atributos químicos que mejoran las propiedades neuroprotectoras de los análogos basados en novobiocina. Por lo tanto, se exploró la diversificación del molde KU-32 para identificar compuestos novedosos que carecen del sistema de anillo de cumarina, pero que sorprendentemente mejoran las propiedades neuroprotectoras manifestadas por los inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90.

La presente invención está dirigida a los compuestos definidos en las reivindicaciones adjuntas

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra estructuras químicas de novobiocina y KU-32.

La FIG. 2A muestra un modelo molecular de KU-32 acoplado al sitio de unión del extremo C-terminal de Hsp90.

La FIG. 2B muestra un modelo molecular de un novólogo (estructura mostrada en la Figura 2D) acoplado al sitio de unión del extremo C-terminal de Hsp90.

La FIG. 2C muestra una superposición de KU-32 y un novólogo (estructura mostrada en la Figura 2D) acoplado al sitio de unión del extremo C-terminal de Hsp90.

La FIG. 2D muestra la estructura química de un novólogo y sus atributos.

La FIG. 3 muestra la determinación de CE_{50} de novólogos seleccionados KU-32, 11f, 11i, 11b, 11n, 11h y 11o. Las neuronas sensoriales DRG se incubaron en la ausencia o presencia de 0,1-1000 nM del novólogo indicado durante la noche y después se sometieron a 4 horas de hiperglucemia. La viabilidad celular se midió como se describe en el Ejemplo 2 y los datos se expresaron como porcentaje de controles normoglucémicos. En condiciones hiperglucémicas y en ausencia de novólogos, la viabilidad celular fue del $20\% \pm 7$.

La FIG. 4 muestra la determinación de la CE_{50} de selectos novólogos KU-32, 11f, 11L, 11b, 11n, 11h, y 11O partir de la figura 3. La CE_{50} se determinó utilizando la función CE_{nada} de GraphPad Prism 5,0 y la media se muestra $\pm$ SEM ($n = 3-8$). #, $p < 0,05$ versus KU-32.

FIG. 5 muestra el análisis de inmunotransferencia de inducción de Hsp70 por novólogos seleccionados KU-32, 11n y 11b. Las neuronas sensoriales DRG se incubaron en presencia de DMSO (Cntrl) o 10-1000 nM del novólogo indicado durante la noche y después se sometieron a 4 horas de hiperglucemia. Las neuronas se cosecharon y los niveles de Hsp70 y β -actina se determinaron por análisis de inmunotransferencia. La intensidad de la banda se cuantificó usando la Imagen J, la expresión de Hsp70 se normalizó al nivel de β -actina.

Descripción detallada de la realización preferida

Los términos moleculares, cuando se usan en esta aplicación, tienen su significado común a menos que se especifique lo contrario. Debe observarse que las letras alfabéticas usadas en las fórmulas de la presente invención deben interpretarse como los grupos funcionales, restos o sustituyentes como se definen en el presente documento. A menos que se defina lo contrario, los símbolos tendrán su significado ordinario y habitual para los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, geométricas, o estereoisoméricas. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros geométricos cis y trans, los isómeros geométricos E y Z, los enantiómeros R y S, los diastereómeros, los D-

isómeros, los L-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos., como dentro del alcance de la invención.

También se incluyen en la familia de compuestos de la presente invención son las sales, farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención se preparan a partir de ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucorónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etilsulfónico, bencenosulfónico, sulfanílico, esteárico, cíclicohexulfónico, algénico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de N,N'-dibenciletilendiamina, colina, cloroprocaína, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir de los compuestos correspondientes o haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con los compuestos de la presente invención.

El término "neuroprotección" abarca la inhibición del deterioro progresivo de las neuronas que conduce a la muerte celular.

El término "trastorno neurodegenerativo" abarca un trastorno en el que se produce una pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central. En una realización, la afección tratada y/o prevenida por los compuestos, composiciones y métodos de la descripción es un trastorno neurodegenerativo. Sin limitarse a la teoría, se cree que los compuestos y las composiciones de la presente descripción proporcionan efectos neuroprotectores del (de los) inhibidor (es) de Hsp90 durante el tratamiento del trastorno neurodegenerativo al inhibir el deterioro progresivo de las neuronas que conduce a la muerte celular.

En un aspecto, el trastorno neurodegenerativo es la glucotoxicidad de las neuronas sensoriales resultante, por ejemplo, de la hiperglucemia asociada con una afección diabética y resultante, por ejemplo, en la neuropatía periférica diabética.

Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, entre otros, enfermedades neurodegenerativas crónicas como la neuropatía periférica diabética (incluida la parálisis del tercer nervio, la mononeuropatía, la mononeuropatía múltiple, la amiotrofia diabética, la neuropatía autónoma y la neuropatía toracoabdominal), la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de memoria relacionada con la edad, la senilidad, demencia relacionada con la edad, enfermedad de Pick, enfermedad difusa del cuerpo de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de las neuronas motoras, incluida la esclerosis lateral amiotrófica ("ELA"), ataxias degenerativas, cortical degeneración basal, complejo ALS-Parkinson-Demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple ("MS"), sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa tipo 3 y olivopontocerebelo degeneraciones, enfermedad de Gilles De La Tourette, bulbo parálisis ar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, demencia relacionada con Wernicke-Korsakoff (demencia inducida por alcohol), enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, Sandhoff enfermedad, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y enfermedades por priones (incluidas la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru y el insomnio familiar mortal). Otras afecciones también incluidas dentro de los métodos de la presente invención incluyen demencia relacionada con la edad y otras demencias, y afecciones con pérdida de memoria que incluyen demencia vascular, enfermedad difusa de la sustancia blanca (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. También otros trastornos neurodegenerativos resultantes de isquemia o infarto cerebral, que incluyen oclusión embólica y oclusión trombótica, así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluidos, entre otros, epidural, subdural, subaracnoide e intracraneal), e intracraneales e intravertebrales (incluidas, pero no limitado a contusión, penetración, cizallamiento, compresión y laceración). Así, el término también abarca trastornos neurodegenerativos agudos, como los relacionados con accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, esquizofrenia, daño a los nervios periféricos, hipoglucemia, lesión de la médula espinal, epilepsia y anoxia e hipoxia.

En algunas realizaciones, el trastorno neurodegenerativo es la amiloidosis. La amiloidosis se observa en la enfermedad de Alzheimer, angiopatía cerebral hereditaria, amiloide hereditario no neuropático, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis pancreática y cardíaca, artropatía crónica por hemodiálisis y amiloidosis finlandesa e Iowa.

5 En realizaciones preferidas, el trastorno neurodegenerativo tratado y/o prevenido usando los métodos y composiciones de la descripción es la neuropatía diabética periférica.

Como se usa generalmente en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico,
10 son adecuados para su uso en contacto con los tejidos, órganos y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes con una relación razonable de riesgo/beneficio.

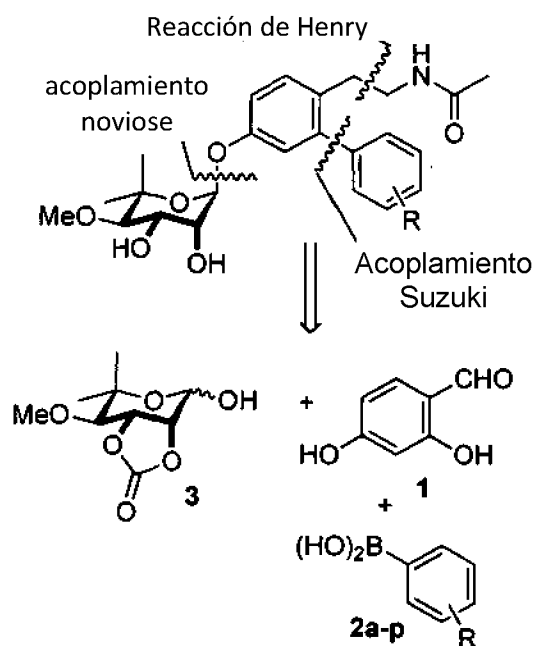
KU-32 es un novólogo de primera generación (un inhibidor basado en novobiocina del extremo C-terminal de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90)) que disminuye la muerte inducida por glucosa de las neuronas sensoriales primarias y revierte numerosos índices clínicos de neuropatía diabética periférica en ratones. Las estructuras de KU-32 y Novobiocina se muestran en la FIG. 1. La descripción proporciona una nueva serie de inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90 diseñados para optimizar el enlace de hidrógeno y las interacciones hidrófobas en un intento de mejorar la actividad neuroprotectora. Se usó una serie de ácidos
20 fenilborónicos sustituidos en una ruta sintética para reemplazar la lactona de KU-32 con un resto arilo, tal como un resto bifenilo. Se identificaron átomos electronegativos colocados en la Posición *meta*- del anillo B que presentan mejoras de la actividad citoprotectora, que si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que es el resultado de interacciones favorables con Lys539 en el bolsillo de unión del extremo C-terminal de Hsp90. Consistente con estos resultados, un novólogo sustituido *meta* -3-fluorofenil (11b) sorprendentemente
25 presentó una 14 veces menor DE₅₀ en comparación con KU-32 para la protección contra la toxicidad inducida por la glucosa de las neuronas sensoriales primarias.

Recientemente, este laboratorio realizó estudios de modelado molecular y se utilizaron derivados de novobiocina que contienen azida como sondas de fotoafinidad para dilucidar, por primera vez, el sitio de unión
30 del extremo C-terminal de Hsp90. Matts, R. L.; Dixit, A.; Peterson, L. B.; Sun, L.; Voruganti, S.; Kalyanaraman, P.; Hartson, S. D.; Verkhivker, G. M.; Blagg, B. S., Elucidation of the Hsp90 C-Terminal Inhibitor Binding Site. ACS Chem Biol 2011. Como se muestra en la FIG. 2 (A-C), KU-32 se acopla a esta región y parece presentar interacciones de unión con la cadena principal de la proteína y las cadenas laterales de aminoácidos similares a las manifestadas por la novobiocina. Curiosamente, la lactona cumarina de KU-32 parece demasiado distante
35 de Lys539 para proporcionar interacciones complementarias con este residuo. Además, la cadena lateral de 3-amido parece proyectarse en un gran bolsillo hidrófobo que podría acomodar conectores más flexibles. Como consecuencia de estas observaciones, el molde de novólogo (FIG. 2D) fue diseñado para proyectar el anillo B en el bolsillo donde reside Lys539 y servir como compuesto líder para una mayor diversificación. Sin limitarse a la teoría, es posible que la etil amida flexible que se proyecta desde el anillo A pueda acomodar una serie de orientaciones que podrían ocupar mejor el gran bolsillo hidrofóbico que permanece vacante en presencia de
40 KU-32.

Basado en el diseño del novólogo, la construcción de una biblioteca paralela fue diseñada para validar este molde para su uso como agente neuroprotector. La biblioteca fue diseñada para que se omitiera el 3'-carbamato
45 en noviose; basado en estudios previos que mostraron que este grupo es perjudicial para la actividad inhibitoria de Hsp90. Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. J., Novobiocin: Redesigning a DNA Gyrase Inhibitor for Selective Inhibition of Hsp90. Journal of the American Chemical Society 2006, 128 (48), 15529-15536.

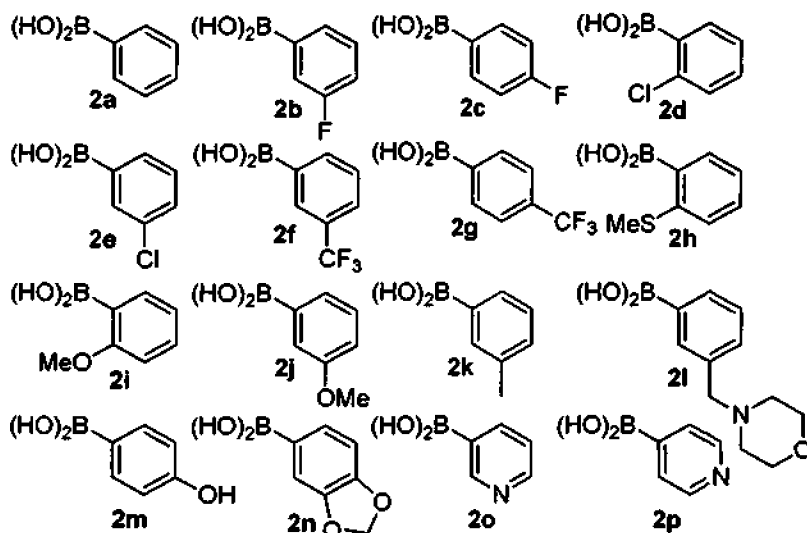
Por el contrario, se proporcionan interacciones hidrofóbicas y de enlace de hidrógeno adicionales por la incorporación de funcionalidades en el sustituyente 3-arilo (anillo B), que se diseñó para proporcionar interacciones complementarias con Lys539. La 4-etil acetamida se incluye para ocupar el bolsillo de unión
50 alrededor del sistema de anillo de cumarina. En un aspecto, consistente con los datos obtenidos de estudios previos, el enlace 7-noviosilo se mantiene así como el 2',3'-diol requerido. La descripción proporciona la síntesis paralela de novólogos diseñados racionalmente como inhibidores del terminal C Hsp90 y la evaluación de sus actividades neuroprotectoras.
55

Retrosintéticamente, se diseñó una biblioteca de novólogos para la construcción a través de cuatro componentes (Esquema 1); un benzaldehído resorcinólico (1), una variedad de ácidos borónicos disponibles
60 comercialmente (2a-p), noviose (3) y la cadena lateral de acetamida (Esquema 1). El trabajo previo de este laboratorio demostró que el tricloroacetimidato de carbonato de noviose sufre un acoplamiento rápido con fenoles para proporcionar el anómero α deseado con alto rendimiento.



Esquema 1 Análisis retrosintético para la construcción del novólogo.

- 5 Los ácidos borónicos elegidos para este estudio contienen restos electrónicos y estéricos que podrían ayudar a dilucidar las relaciones estructura-actividad y proporcionar interacciones cruciales con Lys539 y el bolsillo circundante. Con este objetivo, se exploraron los ácidos fenilborónicos (Esquema 2) que contienen átomos electronegativos en las posiciones *meta* y *para*. Además, se incluyeron aceptores de enlaces de hidrógeno en estos lugares para proporcionar interacciones potenciales de enlaces de hidrógeno con la forma protonada de Lys539. Para servir como controles, se incluyeron grupos hidrófobos (2j, 2k) y una amina terciaria (2l) en esta serie.



15 **Esquema 2** Ácidos borónicos seleccionados para su incorporación en el molde del novólogo X.

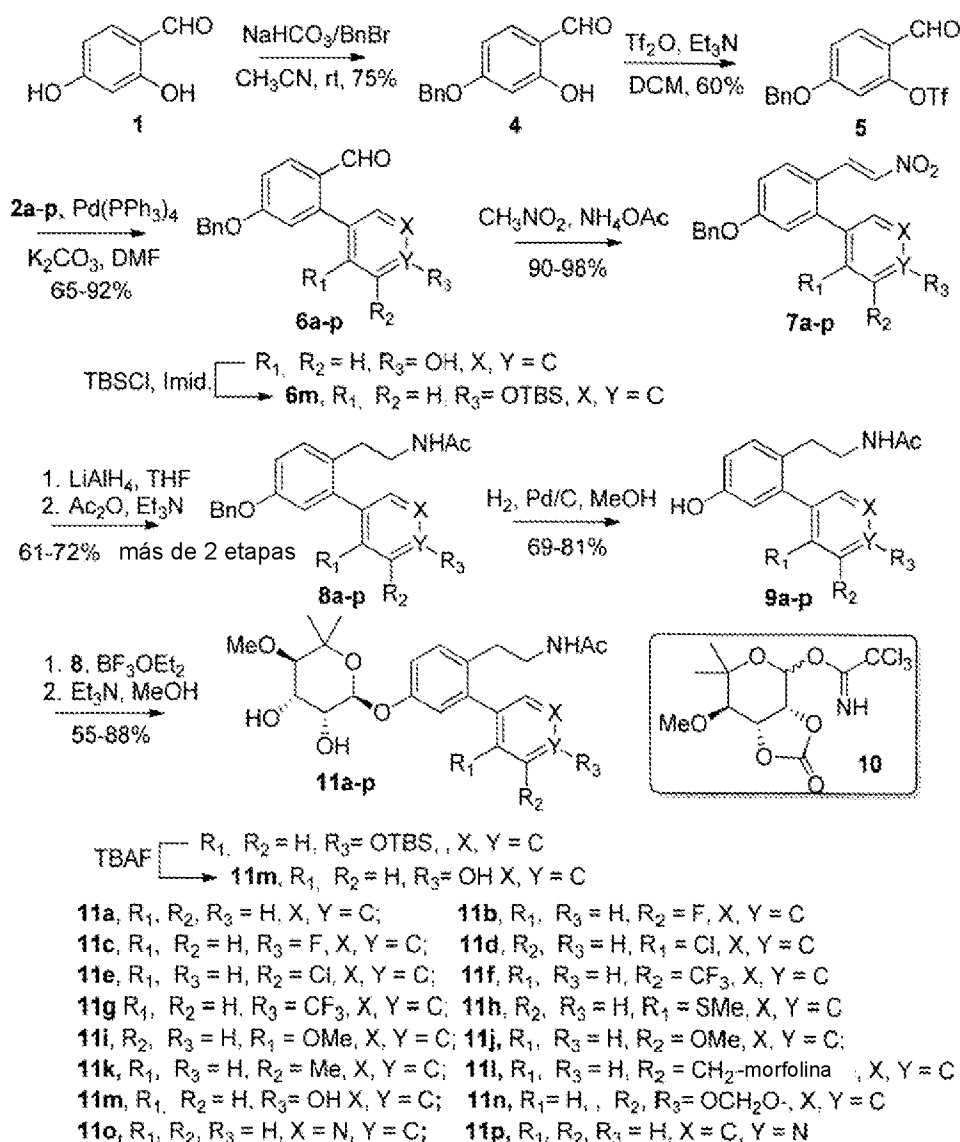
- La síntesis de la cadena lateral de etil acetamida que contiene novólogos 11a-p, comenzó con 2,4-dihidroxibenzaldehído comercialmente disponible, 1. El 4-fenol del benzaldehído resorcinólico 1 se protegió como el bencil éter 4 correspondiente (Lee, M.; Gubernator, NG; Sulzer, D.; Sames, D., Development of pH-Responsive Fluorescent False Neurotransmitters. Journal of the American Chemical Society 2010, 132 (26), 8828-8830) y el 2-fenol convertido en triflato 5 usando anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina (Esquema 3). El compuesto 5 se acopló posteriormente con ácidos arilborónicos disponibles comercialmente (2a-p) en condiciones estándar de Suzuki para proporcionar sistemas de anillo biarilo 6a-p con buenos rendimientos. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P., Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems. Organometallics 2002, 21 (14),

2866-2873; Olson, J. P.; Gichinga, M. G.; Butala, E.; Navarro, H. A.; Gilmour, B. P.; Carroll, F. I., Synthesis and evaluation of 1,2,4-methyltriazines as mGluR5 antagonists. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2011, 9 (11), 4276-4286.

- 5 Los benzaldehídos 6a-p se convirtieron en los nitrostirenos correspondientes (7a-p), después de una reacción de Henry con nitrometano y acetato de amonio. FFuganti, C.; Sacchetti, A., Biocatalytic enantioselective approach to 3-aryl-2-nitropropanols: Synthesis of enantioenriched (R)-5-methoxy-3-aminochroman, a key precursor to the antidepressant drug Robalzotan. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 2010, 66 (3-4), 276-284; Wood, K.; Black, D. S.; Kumar, N., Ring closing metathesis strategies towards functionalised 1,7-annulated 4,6-dimethoxyindoles. *Tetrahedron* 2011, 67 (22), 4093-4102.

La reducción de las funcionalidades de nitro y olefina con hidruro de litio y aluminio fue seguida por la acilación de las aminas resultantes para conseguir acetamidas 8a-p con buenos rendimientos. El bencil éter de los compuestos 8a-p se escindió bajo condiciones de hidrogenólisis para conseguir fenoles 9a-p, que se acoplaron con el tricloroacetimido de carbonato de noviose 10^{14} en presencia de una cantidad catalítica de boro trifluoruro de eterato. Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. J., Novobiocin: Redesigning a DNA Gyrase Inhibitor for Selective Inhibition of Hsp90. *Journal of the American Chemical Society* 2006, 128 (48), 15529-15536; Kusuma, B. R.; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J., Targeting the Heat Shock Protein 90 Dimer with Dimeric Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54 (18), 6234-6253.

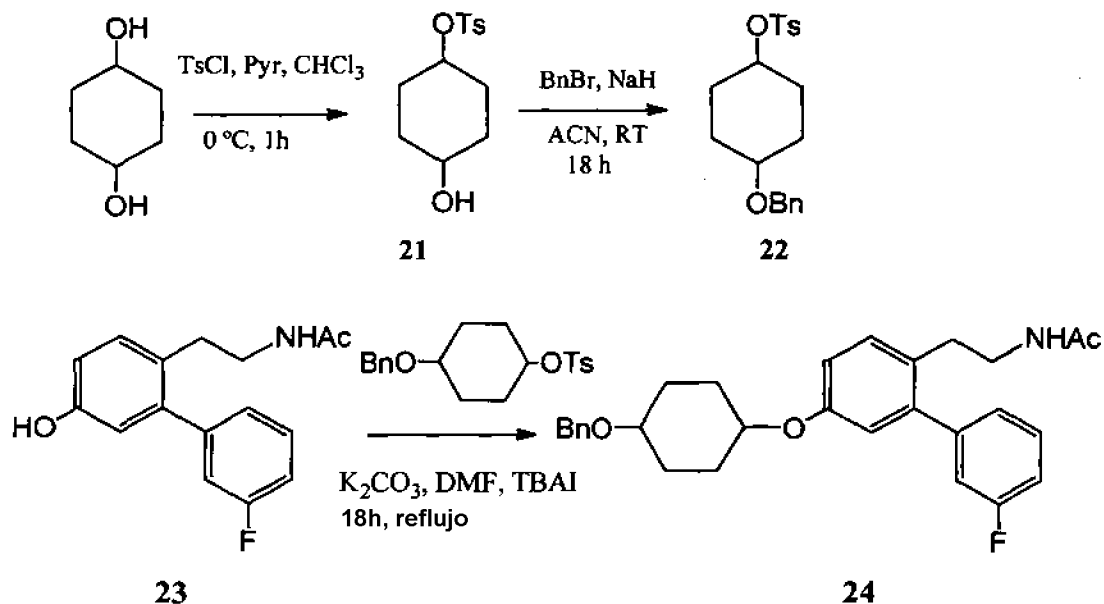
Los sistemas biarilo noviosilados resultantes se expusieron a amoníaco metanólico para solvololizar el carbonato cíclico y proporcionar los novólogos deseados (11a-p) con rendimientos buenos a moderados.



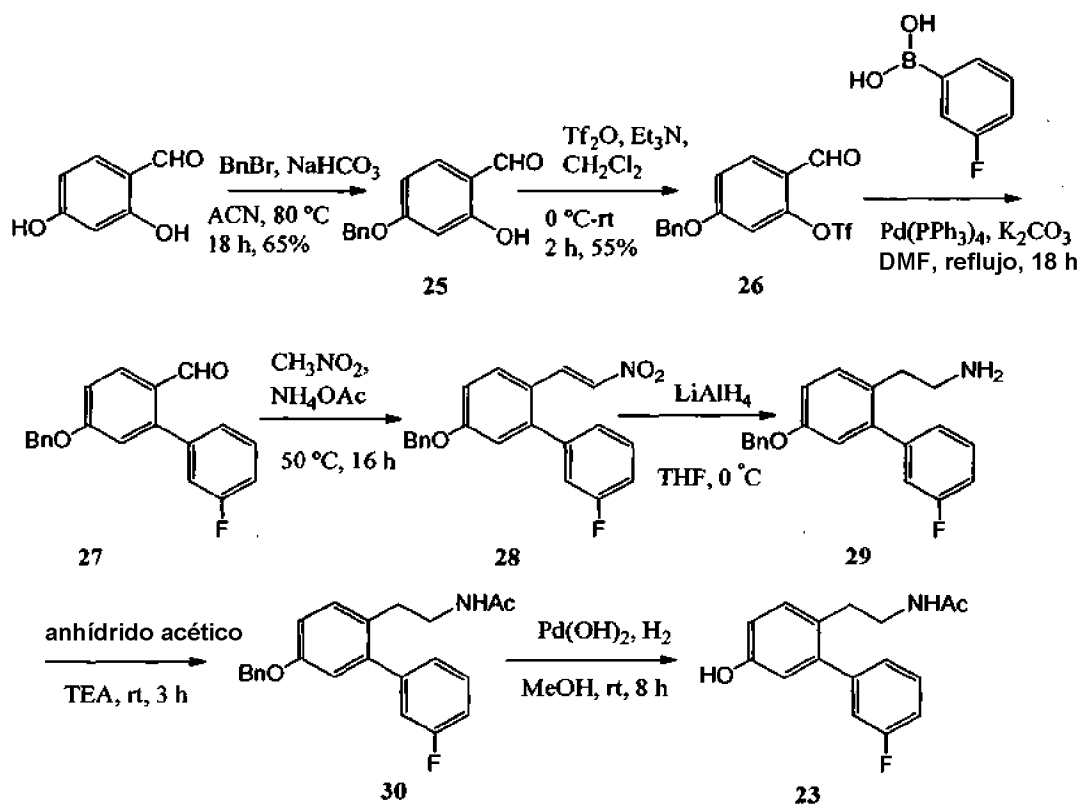
Esquema 3 Síntesis de la cadena lateral de etil acetamida que contiene novólogos.

Ciertos compuestos se preparan por la ruta sintética que se muestra en el Esquema 5.

5

**Esquema 5 Síntesis del compuesto análogo de azúcar carbocíclico 24.**

- 10 El núcleo intermedio del compuesto 23 en el Esquema 5 puede prepararse por la ruta sintética mostrada en el Esquema 6.



15

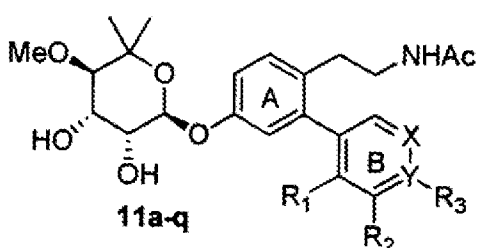
Esquema 6 Síntesis del núcleo intermedio de fenol 23.

Evaluación de la eficacia neuroprotectora

Tras la síntesis de los novólogos de cadena lateral de etil acetamida 11a-p que contienen varias sustituciones en el anillo B (aceptores de enlaces de hidrógeno, donadores de enlaces de hidrógeno, grupos hidrófobos y una amina terciaria), se evaluó su eficacia neuroprotectora contra la toxicidad inducida por glucosa de cultivos de neuronas sensoriales del ganglio (DRG) la raíz dorsal embrionaria. Como se muestra en la Tabla 1, los novólogos de acetamida sustituidos en *meta* (11b, 11e y 11f) mostraron una protección significativa contra la glucotoxicidad y fueron comparables a los observados con KU-32. Aunque los correspondientes derivados sustituidos en *orto*- y *para*- (11c, 11d y 11g) mostraron una protección significativa contra la muerte celular inducida por glucosa, eran modestamente menos eficaz que los novólogos 11b, 11e y 11f. Sin embargo, en el caso de los análogos 11i (*orto*- OMe) y 11j (*meta*- OMe) se observó la tendencia opuesta. Los átomos electronegativos en la posición *meta*- (F, Cl, CF₃) mostraron mayor actividad cito-protectora, que se cree que resulta de interacciones favorables con Lys539 en el bolsillo de unión del extremo C-terminal de Hsp90. Consistente con esta hipótesis, el aumento del tamaño del átomo electronegativo en la posición *meta*- (F a Cl a CF₃) resultó en una disminución de la actividad neuroprotectora. De forma similar, el volumen estérico también fue desfavorable. El análogo 11b (*meta*- F) fue el compuesto más citoprotector (95% ± 14) evaluado.

Los átomos electronegativos en la posición *orto* o *para* en el anillo B (11c, 11d y 11g) manifestaron actividades comparables al análogo no sustituido (11a) y fueron menos activos que los análogos *meta*- sustituidos correspondientes (11b, 11e y 11f). Aunque los novólogos 11d y 11g manifestaron protección contra la glucotoxicidad neuronal, fueron menos eficaces que KU-32 y 11b. Compuesto (11m) (*para*- OH), con características de los donadores de enlaces de hidrógeno en la posición *para* del anillo B, también era un poco, pero no significativamente menos protector que el análogo no sustituido (11a).

Tabla 1. Datos de viabilidad celular de novólogos de cadena lateral de etil acetamida.

						
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	% de viabilidad celular ^a
11a	H	H	H	C	C	76% ± 11 [#]
11b	H	F	H	C	C	95% ± 14 [#]
11c	H	H	F	C	C	75% ± 27 [#]
11d	Cl	H	H	C	C	71% ± 21 ^{#,*}
11e	H	Cl	H	C	C	90% ± 23 [#]
11f	H	CF ₃	H	C	C	83% ± 16 [#]
11g	H	H	CF ₃	C	C	74% ± 19 ^{#,*}
11h	SMe	H	H	C	C	83% ± 40 [#]
11i	OMe	H	H	C	C	92% ± 10 [#]
11j	H	OMe	H	C	C	78% ± 34 [#]
11k	H	Me	H	C	C	82% ± 30 [#]
11l	H	CH ₂ -N-morfolina	H	C	C	83% ± 26 [#]
11m	H	H	OH	C	C	67% ± 10 [*]
11n	H	-OCH ₂ O-		C	C	83% ± 18 [#]
11o	H	H	H	N	C	61% ± 7 [*]
11p	H	H	H	C	N	81% ± 12 [#]

^aEn presencia de 1 μ M de cada novólogo + exceso de glucosa 20 mM. La viabilidad en presencia de exceso de glucosa 20mM + DMSO fue $54\% \pm 2$ y $86\% \pm 2$ en presencia de glucosa + 1 μ M KU-32. #, $p < 0,05$ versus glucosa + DMSO; * $p < 0,05$ versus glucosa + KU-32 ($n = 6-24$) por novólogo.

- 5 Por otra parte, aceptores de enlace de hidrógeno en la posición *para*- (11c y 11g) protegieron contra la muerte neuronal inducida por glucosa, pero no mostraron una protección significativamente aumentada en comparación con el novólogo que contiene un donador de enlace de hidrógeno posición *para*- (11m).

10 Los análogos que contienen piridina (11o-p) también se sintetizaron y evaluaron para determinar su actividad neuroprotectora. El análogo de 3-piridina (11o) no pudo proteger contra la toxicidad inducida por glucosa y también fue significativamente menos protector que el análogo de 4-piridina correspondiente, 11p, KU-32, y el análogo de fenilo no sustituido, 11a. Aunque el análogo que contiene 4-piridina (11p) demostró una actividad neuroprotectora moderadamente mejorada en comparación con el análogo de fenilo simple 11a, esta diferencia en la eficacia no fue significativa.

15 Los datos en la Tabla 1 apoyan claramente que la mayoría de los novólogos sintetizados disminuyen la toxicidad neuronal inducida por el estrés hiperglucémico. Aunque algunos de estos compuestos parecen más eficaces que KU-32 a 1 μ M, las diferencias fueron relativamente menores. Por lo tanto, para seguir analizando su eficacia, los compuestos que presentan una alta actividad neuroprotectora se evaluaron adicionalmente para la determinación de los valores de CE_{50} . Dado que la diferencia en eficacia para novólogos con sustituciones *meta*-F y *meta*-CF₃ en 11b y 11f no fue significativamente diferente de KU-32 o entre sí a 1 μ M, los valores de CE_{50} para estos compuestos se determinaron junto con 11h, 11i, 11n, y 11o. Como se muestra en la FIG. 4, los valores de CE_{50} mejoraron significativamente con una inspección más cercana y se obtuvieron distinciones claras. EL novólogo 11b presentó un valor CE_{50} ($13,0 \pm 3,6$ nM) que fue aproximadamente 14 veces menor que KU-32 ($240,2 \pm 42,5$ nM) o 11f ($187,7 \pm 43,5$ nM). También se observaron resultados similares para el novólogo 11n, que presentó un valor de CE_{50} de $18,4 \pm 3,2$ nM. Por el contrario, el novólogo 11h, que mostró una eficacia similar a KU-32 a 1 μ M, presentó una CE_{50} de 384 ± 108 nM, aproximadamente 1,6 veces mayor que KU-32.

30 Los datos en la FIG. 4 demuestran que los novólogos 11b y 11n son sorprendentemente más citoprotectores que el compuesto principal inicial, KU-32. Como se demostró previamente que la actividad citoprotectora manifestada por KU-32 requiere Hsp70, la capacidad de 11b y 11n para inducir Hsp70 se determinó en relación con KU-32. Se incubaron concentraciones crecientes de KU-32, 11n y 11b con neuronas sensoriales DRG durante 24 horas antes de que las células se sometieran a 4 horas de estrés glucotóxico. Los niveles de Hsp70 se examinaron realizando análisis de inmunotransferencia con los lisados celulares (figura 5). 11n y 11b indujeron niveles de Hsp70 a concentraciones similares (10 nM) a las necesarias para la neuroprotección. Aunque correlativos, estos datos proporcionan un vínculo claro entre la neuroprotección y la capacidad de 11b y 11n para inducir la respuesta al choque térmico, como lo demuestran los niveles de Hsp70.

40 A través del reemplazo sistemático de sustituyentes en el anillo B del novólogo (ver Tabla 2), el compuesto 11b se identificó como un agente neuroprotector que sorprendentemente presentó una eficacia ~ 14 veces mayor contra la toxicidad inducida por glucosa que el compuesto principal, KU-32. La concentración de 11b necesaria para manifestar la actividad neuroprotectora se correlacionó bien con su capacidad para inducir niveles de Hsp70 y, por lo tanto, vincular la citoprotección con la inducción de Hsp70. Cuando se combinan, estos datos demuestran que el molde del novólogo de diseño racional proporciona una plataforma prometedora en la que la diversificación del anillo B puede conducir a compuestos que presentan mejores actividades neuroprotectoras.

50 Se ha demostrado que los compuestos activos inhiben la Hsp90 *in vitro*. Como tal, se contempla que cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos activos serán útiles como agentes neuroprotectores que resultan en al menos un 10% de mejora de la viabilidad celular en comparación con el control durante un período de tiempo dado y bajo ciertas condiciones, por ejemplo, como la toxicidad inducida por glucosa *in vitro* o bajo una afección diabética *in vivo*.

55 En el contexto de la neuroprotección, se contempla que algunos de los compuestos activos se puedan usar con otros inhibidores de Hsp90 y/o agentes neuroprotectores.

60 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la misma. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos activos descritos en este documento se pueden usar para tratar y/o prevenir un trastorno neurodegenerativo tal como neuropatía periférica diabética y/o proporcionar neuroprotección.

65 Composiciones de la presente invención

Los compuestos de la invención se pueden usar para proporcionar una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos activos como se describen en el presente documento o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas proporcionan neuroprotección y se pueden usar para tratar y/o prevenir trastornos neurodegenerativos.

Las composiciones pueden formularse para cualquier vía de administración, en particular para administración oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal. Las composiciones pueden formularse en cualquier forma convencional, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, pastilla, disoluciones, suspensiones, dispersiones, jarabes, aerosoles, geles, supositorios, parches, y emulsiones.

En consecuencia, los compuestos se describen en el presente documento son útiles en el tratamiento o alivio de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Lou Gehrig o la esclerosis múltiple, por nombrar algunos, sin mencionar el daño al sistema nervioso central o periférico, disfunción o complicaciones relacionadas con el mismo derivado de edema, lesión o trauma. Tal daño, disfunción o complicaciones pueden caracterizarse por una aparente aberración neurológica, neurodegenerativa, fisiológica, psicológica o conductual, cuyos síntomas pueden reducirse por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos activos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para una ilustración adicional de la presente invención, y no limitan la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de cultivos de neuronas embrionarias de ganglio de la raíz dorsal (DRG).

DRG del día embrionario 15-18 cachorros de rata Sprague Dawley se cosecharon en medio L15 de Leibovitz (L15) y se disociaron con tripsina al 0,25% durante 30 minutos a 37 °C. Los ganglios se sedimentaron a 1,000 x g durante 5 minutos, se resuspendieron en medio de crecimiento [medio neurobasal libre de rojo fenol (Gibco, Grand Island, NY) que contenía glucosa 25 mM, aditivo 1X B-27, 50 ng/ml de NGF (Harlan Bioscience, Indianápolis, IN), glutamina 4 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml] y triturada con una pipeta de vidrio pulido al fuego. Las células se cultivaron en placas recubiertas de colágeno (0,1 mg/ml de colágeno seguido de secado al aire durante la noche en una campana de flujo laminar) placas de 96 pocillos con paredes negras (Corning Incorporated Corning, NY) a una densidad de siembra de 2-3 x 10⁴ células por pocillo. Las neuronas DRG se volvieron a alimentar al día siguiente con medios de crecimiento frescos que contenían fluorodeoxiuridina 40 µM y β-D-arabinósido de citosina 10 µM (ambos de Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante 2 días para eliminar las células proliferantes. Se realizaron experimentos en neuronas DRG al tercer día en cultivo después de colocar las células en medio de crecimiento fresco.

Ejemplo 2 Ensayo de glucotoxicidad.

Los DRG inmaduros son susceptibles a la muerte inducida por hiperglucemia. Vincent, A. M.; Kato, K.; McLean, L. L.; Soules, M. E.; Feldman, E. L., Sensory Neurons and Schwann Cells Respond to Oxidative Stress by Increasing Antioxidant Defense Mechanisms. Antioxid Redox Signal 2009, 11, 425-438. Por lo tanto, se añadió una glucosa 20 mM adicional al medio de crecimiento del Ejemplo 1 (produciendo un total de glucosa 45 mM) durante 4 horas. Los experimentos preliminares encontraron que un exceso de glucosa 20 mM durante 4 horas fue suficiente para inducir una pérdida reproducible del 40-50% en la viabilidad neuronal. Como resultado, la toxicidad inducida por el cambio agudo en la concentración de glucosa lo convierte en un modelo útil para la detección de drogas. Urban, M. J.; Li, C.; Yu, C.; Lu, Y.; Krise, J. M.; McIntosh, M. P.; Rajewski, R. A.; Blagg, B. S. J.; Dobrowsky, R. T., Inhibiting Heat Shock Protein 90 Reverses Sensory Hypoalgesia in Diabetic Mice. ASN Neuro 2010, 2, e00040 DOI:189-199; Vincent, A. M.; Stevens, M. J.; Backus, C.; McLean, L. L.; Feldman, E. L., Cell culture modeling to test therapies against hyperglycemia-mediated oxidative stress and injury. Antioxid Redox Signal 2005, 7 (11-12), 1494-506.

Dado el corto período de tiempo que las neuronas crecen in vitro, no son cultivos neuronales puros, sino que están altamente enriquecidos. Es importante destacar que los SC contaminantes que permanecen en el cultivo son resistentes a la muerte inducida por glucosa, como nosotros y otros hemos informado anteriormente. Vincent, A. M.; Kato, K.; McLean, L. L.; Soules, M. E.; Feldman, E. L., Sensory Neurons and Schwann Cells Respond to Oxidative Stress by Increasing Antioxidant Defense Mechanisms. Antioxid Redox Signal 2009, 11, 425-438; Zhang, L.; Yu, C.; Vasquez, F. E.; Galeva, N.; Onyango, I.; Swerdlow, R. H.; Dobrowsky, R. T., Hyperglycemia alters the schwann cell mitochondrial proteome and decreases coupled respiration in the absence of superoxide production. J Proteome Res 2010, 9 (1), 458-71.

Desafortunadamente, el uso de cultivos altamente purificados es problemático ya que las células extienden neuritas y establecen conexiones entre sí, por lo que se vuelven resistentes a la muerte inducida por

hiperglucemia. Yu, C.; Rouen, S.; Dobrowsky, R. T., Hyperglycemia and downregulation of caveolin-1 enhance neuregulin-induced demyelination. *Glia* 2008, 56, 877-887.

- Las neuronas DRG se incubaron durante la noche con los compuestos de ensayo en presencia de medio Neurobasal, 50 ng/ml de NGF y antibióticos solamente. Para controlar la eficacia de los compuestos en la protección de las neuronas DRG contra la glucotoxicidad, se utilizó Calcein AM (Invitrogen, Carlsbad, CA) para medir la viabilidad celular. La hidrólisis de calceína AM a un producto fluorescente solo puede ocurrir en células vivas. Se añadió exceso de glucosa a los cultivos durante 4 horas y se midió la viabilidad celular incubando las células con calceína AM 2 μ M durante 30 minutos en la oscuridad a 37 °C. Después se midió la fluorescencia usando un lector de placas con longitudes de onda de excitación y emisión establecidas a 485 nm y 520 nm, respectivamente. Las lecturas arbitrarias de fluorescencia se normalizaron a la cantidad total de proteína de cada pocillo respectivo de los cultivos neuronales. Las concentraciones de proteína en cada pocillo se determinaron usando el ensayo de proteína DC (Bio-Rad). Las diferencias significativas en la eficacia de los novólogos para aumentar la viabilidad celular se determinaron usando un ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis y el ensayo posterior de Dunn.

Ejemplo 3 Química General-RMN.

- Se registraron ^1H RMN a 400 o 500 MHz (Bruker DRX-400 Bruker con una sonda de gradiente H/C/P/F QNP) y se registraron espectros de ^{13}C RMN a 125 MHz (Bruker DRX 500 con banda ancha, triple resonancia inversa) y espectrómetro de sonda HR-MA de giro mágico de alta redisolución); los cambios químicos se informan en δ (ppm) con respecto al cloroformo-d de referencia interno (CDCl_3 , 7,27 ppm).

Ejemplo 4 Química General-Mass Spectroscopy y HPLC.

- Los espectros de FAB (HRMS) se registraron con un LCT Premier (Waters Corp., Milford, MA). Se determinó que la pureza de todos los compuestos era >95%; según lo determinado por espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN, a menos que se indique lo contrario. Los 5 compuestos más activos fueron verificados para >95% de pureza por análisis de HPLC. La TLC se realizó en placas de gel de sílice con respaldo de vidrio (Uniplat) con manchas visualizadas por luz UV. Todos los disolventes fueron de grado reactivo y, cuando fue necesario, se purificaron y secaron por métodos estándar. La concentración de disoluciones después de las reacciones y extracciones implicó el uso de un evaporador rotativo que funcionaba a presión reducida.

- Ejemplo 5 Síntesis de trifluorometanosulfonato de 5-(benciloxi)-2-formilfenilo (3):

- Se agitó una disolución de fenol 2 (11,2 g, mmol) en DCM anhidro (245 ml) a 0 °C y se añadió trietilamina (10,2 ml, 73,5 mmol) seguido de anhídrido triflico (13,8 ml, 63,5 mmol) durante 5 minutos. Una vez completada la reacción se inactivó por adición de agua (50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 4:1, Hex:EtOAc) para conseguir triflato 3 como un aceite amarillo (8,4 g, 23,6 mmol, 48%) que fue inmediatamente usado en reacciones de acoplamiento de Suzuki.

- Ejemplo 6 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Suzuki de triflato 3 y ácidos borónicos 2a-p:

- 5-(benciloxi)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6a): triflato 5 (0,246 g, 0,68 mmol), ácido fenilborónico 2a (92 mg, 0,75 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (70,4 mg, 0,068 mmol) y K_2CO_3 (0,169 g, 1,2 mmol) se disolvió en DMF (6,8 ml) bajo atmósfera de argón en un tubo sellado. La mezcla de reacción resultante se selló y se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a TA, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir 6a (0,16 g, 0,56 mmol, 82%) como un sólido amorfo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55- 7,34 (m, 10H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 191,2, 162,8, 148,6, 137,8, 136,0, 130,0, 128,8, 128,4, 127,6, 116,3, 114,7, 70,4; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$, calcd, 311,1042; encontrado, 311,1046.

- 5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (6b): utilizando ácido 3-fluorofenilborónico. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 190,7, 162,9, 161,7, 147,2, 140,1, 136,0, 130,5, 129,0, 128,6, 127,8, 126,0, 117,1, 116,9, 116,4, 115,5, 115,1, 70,6; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FO}_2\text{Na}$, calcd, 329,0948; encontrado, 329,0952.

- 5-(benciloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (6c): utilizando ácido 4-fluorofenilborónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)

δ 190,9,162,8, 147,4,136,0,131,7,131,6, 130,5, 128,8, 128,5, 127,7, 127,6, 116,5, 115,6, 115,4, 114,7, 70,4; HRMS m/z : [M + Na⁺] para C₂₀H₁₅FO₂Na, calcd, 329,0948; encontrado, 329,0944.

5-(benciloxi)-2'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6d): utilizando ácido 2-clorofenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 8H), 7,17 - 7,12 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 190,3, 162,9, 145,1, 136,8, 135,9, 133,5, 131,6, 130,0, 129,8, 129,6, 128,8, 128,4, 127,6, 127,6, 126,9, 116,7, 115,1, 70,4; HRMS m/z : [M + Na⁺] para C₂₀H₁₅ClO₂Na, calcd, 345,0658; encontrado, 345,0653.

10 5-(benciloxi)-3'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6e): utilizando ácido 3-clorofenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 8H), 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 190,4, 162,8, 146,8, 139,7, 135,9, 134,5, 130,5, 129,8, 129,7, 128,8, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,5, 116,3, 115,0, 70,4; HRMS m/z : [M + Cl⁻] para C₂₀H₁₅Cl₂O₂, calcd, 341,0505; encontrado, 341,0508.

15 5-(benciloxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6f): usando ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (td, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 5H), 7,15- 7,11 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 190,4, 163,0, 146,8, 138,8, 135,9, 133,4, 131,0, 130,9, 129,0, 129,0, 128,6, 127,8, 127,6, 126,6, 126,5, 125,2, 116,7, 115,2, 70,6; HRMS m/z : [M + Na⁺] para C₂₁H₁₅F₃O₂Na, calcd, 379,0922; encontrado, 379,0926.

25 5-(benciloxi)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6g): usando ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55- 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 6H), 7,17-7,12 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 190,2, 162,9, 146,7, 141,7, 135,9, 130,8, 130,3, 128,9, 128,6, 127,7, 127,5, 125,5, 125,4, 122,8, 116,6, 115,1, 70,5; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₁H₁₆F₃O₂, calcd, 357,1097; encontrado, 357,1096.

30 5-(benciloxi)-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6h): utilizando ácido 2-(metiltio)fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,36 (d, J = 1,1 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 190,8, 163,., 146,3, 138,4, 136,2, 136,1, 130,4, 129,5, 129,1, 128,8, 128,4, 127,8, 127,7, 124,7, 124,6, 116,4, 115,3, 70,4, 15,6; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₁H₁₆O₂SNa, calcd, 357,0920; encontrado, 357,0923.

35 5-(benciloxi)-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6i): utilizando ácido 2-metoxifenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,73 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 5H), 7,37 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,95 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 191,5, 163,1, 156,6, 144,5, 136,2, 131,4, 130,1, 129,2, 128,8, 128,4, 127,9, 127,7, 126,8, 121,0, 116,9, 114,5, 110,8, 70,3, 55,5; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₁H₁₉O₃, calcd, 319,1329; encontrado, 319,1333.

40 5-(benciloxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6j): utilizando ácido 3-metoxifenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 6H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05- 6,93 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); HRMS m/z : [M + Na⁺] para C₂₁H₁₈O₃Na, calcd, 341,1154; encontrado, 341,1150.

50 5-(benciloxi)-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6k): utilizando ácido 3-metilfenilborónico. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (ddd, J = 8,8, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 191,4, 162,8, 148,9, 138,3, 137,9, 136,2, 130,9, 130,1, 129,2, 128,9, 128,5, 128,5, 127,8, 127,3, 116,3, 114,8, 70,5, 21,7; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₁H₁₈O₂Na, calcd, 325,1205; encontrado, 325,1217.

55 5-(benciloxi)-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6l): utilizando el éster de pinacol del ácido 3-(4-morfolinometil)fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 7H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,56 (s, 3H), 2,49 (d, J = 6,5 Hz, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 191,0, 162,7, 148,5, 138,3, 137,8, 136,0, 130,7, 130,2, 129,1, 128,8, 128,4, 127,6, 127,6, 116,4, 114,5, 70,4, 67,1, 63,2, 53,7; HRMS m/z : [M + Na⁺] para C₂₅H₂₅NO₃Na, calcd, 410,1726; encontrado, 410,1730.

60 5-(benciloxi)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6m): ácido 4-hidroxifenilborónico usado.

65 El biarilfenol parcialmente purificado se trató con TBSCI (1,2 eq.) e imidazol (3 eq.) en DCM y se agitó durante 2 a temperatura ambiente. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción resultante se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4:1, Hex:EtOAc) para conseguir 6m (94%) como un sólido amorfo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 -

7,33 (m, 5H), 7,26 (dd, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,29 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 191,2, 162,7, 156,0, 148,4, 136,1, 131,2, 130,6, 130,0, 128,7, 128,3, 127,6, 127,5, 120,0, 116,1, 114,3, 70,3, 25,7, 18,3,4,3; ESI- HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$, calcd, 441,5899, encontrado 441,5896.

5

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(benciloxi) benzaldehído (6n): utilizando ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,15 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 191,2, 162,8, 148,2, 147,9, 147,9, 136,1, 131,6, 130,2, 128,8, 128,4, 127,7, 127,6, 124,0, 116,2, 114,5, 110,3, 108,3, 101,5, 70,4; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$, calcd, 355,0941; encontrado, 355,0935.

10

4-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)benzaldehído (6o): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 8,65 (dd, 2H, $J = 5,1, 8,3$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (m, 1H), 7,48-7,26 (m, 6H), 7,09 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,14 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 187,8, 165,3, 160,5, 135,8, 131,2, 129,0, 128,7, 127,8, 120,0, 109,5, 102,1, 91,0, 70,8; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, calcd, 290,1181; encontrado, 290,1177.

15

4-(benciloxi)-2-(piridin-4-il)benzaldehído (6p): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 6H), 7,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,15-7,10 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 189,7, 162,9, 149,8, 145,8, 145,2, 135,7, 131,0, 128,8, 128,5, 127,6, 127,1, 124,6, 116,3, 115,4, 70,5; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, calcd, 290,1181; encontrado, 290,1183.

20

25 Ejemplo 7 Procedimiento general para la reacción de Henry de los compuestos 6a-p:

(E)-5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7a): se añadió nitrometano (1,4 ml) a una mezcla de aldehído 6a (0,16 g, 0,56 mmol) y amonio acetato (77 mg, 1,0 mmol) y calentado a 50 °C. Una vez completada (~15-30 min), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó sin tratamiento por cromatografía en columna (SiO_2 , 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir nitrostireno 7a como un aceite amarillo (182 mg, 0,55 mmol, 98%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 10H), 7,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,8, 146,1, 138,1, 136,4, 136,3, 135,5, 131,8, 131,7, 129,9, 129,2, 128,8, 128,0, 121,3, 117,3, 116,3, 116,0, 115,6, 70,7; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3$, calcd, 332,1281; encontrado, 332,1290.

30

35

(E)-5-(benciloxi)-3'-fluoro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7b): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 7H), 7,20 - 7,13 (ddd, $J = 9,3, 7,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 164,0, 161,5, 145,4, 141,4, 137,6, 136,1, 136,0, 130,5, 130,4, 129,6, 128,6, 127,7, 125,7, 121,0, 116,9, 116,6, 115,6, 115,4, 70,5; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FNO}_3$, calcd, 350,1187; encontrado, 350,1185.

40

(E)-5-(benciloxi)-4'-fluoro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7c): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 6H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 5,17 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,5, 145,7, 137,8, 136,1, 136,0, 131,5, 131,4, 129,6, 128,9, 128,5, 127,7, 121,0, 117,0, 115,9, 115,7, 115,3, 70,4; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{Na}$, calcd, 372,1006; encontrado, 372,1011.

45

(E)-5-(benciloxi)-2'-cloro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7d): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85- 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 8H), 7,31 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 161,4, 143,8, 137,7, 137,0, 135,9, 133,2, 131,4, 130,0, 130,0, 129,3, 128,7, 128,3, 127,6, 127,1, 123,4, 121,5, 117,1, 115,6, 70,3; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3$, calcd, 366,0892; encontrado, 366,0895.

50

5-(benciloxi)-3'-cloro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7e): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 8H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 145,1, 141,1, 140,9, 137,4, 136,1, 134,7, 129,9, 129,6, 129,6, 129,5, 129,0, 128,8, 128,5, 128,4, 128,0, 127,6, 120,9, 116,9, 115,5, 109,9, 70,4; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Cl}]^+$ para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_3$, calcd, 400,0513; encontrado, 400,0505.

55

(E)-5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)-3'-(trifluorometil)-1,1'-bifeniloo (7f): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,34 (m, 7H), 7,13 - 7,05 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,6, 155,7, 152,1, 145,1, 140,6, 140,0, 137,2, 136,4, 136,0, 133,2, 129,7, 129,3, 129,0, 128,6, 127,7, 121,0, 117,1, 115,8, 70,6; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$, calcd, 400,1161; encontrado, 400,1157.

60

65

(E)-5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil) 4'-(trifluorometil)-1,1'-bifeniloo (7 g): empujado a través de tapón de SiO₂. TSI-189: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 8H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,19 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,4, 147,8, 144,9, 144,3, 139,8, 138,6, 137,1, 136,4, 135,8, 133,5, 131,2, 129,5, 129,1, 128,8, 128,5, 127,6, 124,2, 120,8, 120,4, 117,0, 115,6, 70,4; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₂H₁₇F₃NO₃, calcd, 400,1155; encontrado, 400,1151.

(E)-5-(benciloxi)-2'-(2-nitrovinil)-[1,1''-bifenil]-2-il)(metil)sulfano (7h): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 7H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 144,9, 138,0, 137,5, 137,2, 136,1, 135,7, 130,0, 129,4, 129,3, 128,8, 128,4, 127,7, 125,0, 124,9, 121,6, 117,0, 115,8, 70,3, 15,6; HRMS *m/z*: [M + K⁺] para C₂₂H₁₉NO₃SK, calcd, 416,0718; encontrado, 416,0756.

(E)-5-(benciloxi)-2'-metoxi-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenilo (7i): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 7H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 161,6, 156,4, 143,7, 138,8, 136,3, 135,3, 131,4, 130,4, 128,9, 128,4, 127,7, 122,0, 121,1, 117,5, 115,1, 111,4, 70,4, 55,6; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₂H₁₉NO₄, calcd, 362,1387; encontrado, 362,1389.

(E)-5-(benciloxi)-3'-metoxi-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenilo (7j): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 7,07 - 7,02 (m, 3H), 7,02 - 6,97 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,80 (dd, *J* = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 159,8, 146,8, 140,6, 138,2, 136,2, 135,9, 129,9, 129,5, 129,0, 128,6, 127,7, 122,3, 121,1, 116,8, 115,4, 115,4, 114,1, 70,5, 55,6; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₂H₁₉NO₄Na, calcd, 384,1212; encontrado, 384,1218.

(E)-5-(benciloxi)-3'-metil-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenilo (7k): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 7H), 7,39 - 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 138,4, 135,8, 130,4, 129,5, 129,3, 128,9, 128,7, 128,5, 127,8, 127,8, 126,9, 121,1, 116,8, 115,3, 77,5, 77,4, 77,2, 77,0, 70,5, 21,7; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₂H₁₉NO₃Na, calcd, 368,1263; encontrado, 368,1257.

(E)-4-((5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)metil)morfolina (7l): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 8H), 7,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (dd, *J* = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 5,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (t, *J* = 4,1 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,55 - 2,40 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 146,9, 139,2, 138,5, 138,1, 136,1, 135,8, 130,6, 129,5, 129,3, 128,9, 128,8, 128,5, 128,4, 127,7, 121,0, 116,9, 115,1, 70,4, 67,1, 63,3, 53,8; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₆H₂₇N₂O₄, calcd, 431,1971; encontrado, 431,1974.

(E)-((5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)-11,1'-bifenilo]-4-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (7m): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,30 (s, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 156,2, 146,8, 138,5, 136,2, 135,8, 132,2, 131,0, 129,6, 128,9, 128,5, 127,7, 121,1, 120,4, 116,8, 115,0, 70,4, 25,9, 18,4, -4,1; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₇H₃₁NO₄SiNa, calcd, 484,1914; encontrado, 484,1936.

(E)-5-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol (7n): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 6H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,4, 148,0, 147,9, 146,5, 138,1, 136,1, 135,7, 132,9, 129,5, 128,8, 128,4, 127,6, 123,6, 121,0, 116,7, 115,0, 109,9, 108,5, 101,5, 70,3; HRMS (FAB) *m/z*: [M + H⁺] para C₂₂H₁₈NO₅, calcd, 376,1185; encontrado, 376,1160.

(E)-3-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)piridina (7o): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 8H), 7,12 - 7,06 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 149,9, 149,6, 142,8, 136,9, 136,8, 136,3, 135,8, 134,8, 129,7, 128,8, 128,5, 127,6, 123,4, 121,1, 117,1, 115,8, 70,4; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₀H₁₇N₂O₃, calcd, 333,1239; encontrado, 333,1234.

(E)-4-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)piridina (7p): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (dd, 2H, *J* = 1,6, 4,4 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, *J* = 13,4 Hz), 7,41 (m, 5H), 7,25 (dd, 2H, *J* = 1,6, 4,4 Hz), 7,11 (dd, 1H, *J* = 2,6, 8,7 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 5,17 (s, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 161,2, 150,2, 147,0, 143,7, 136,7, 136,6, 135,8, 128,9, 127,6, 124,5, 120,7, 116,8, 116,1, 70,6; ESI-HRMS *m/z* calcd para C₂₀H₁₇N₂O₃ [M + H]⁺ 333,1239, encontrado 333,1249.

Ejemplo 8 Procedimiento general para la preparación de 8a-p a partir de 7a-p:

N-(2-(5-(benciloxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil)acetamida (8a): se añadió nitrostireno 7a (182 mg, 0,55 mmol) en THF (0,7 ml) gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio (42 mg, 1,12 mmol) en THF (2 ml) bajo

atmósfera de argón a temperatura ambiente. Una vez completada (casi inmediatamente) la reacción se interrumpió por la adición de agua (42 µl), NaOH 3 M (42 µl) y agua (84 µl). La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con DCM, y se secó sobre K₂CO₃. Tras la filtración, la mezcla se concentró hasta obtener aceite y se usó sin purificación adicional. Se añadieron anhídrido acético (58 µL, 0,62 mmol) y trietilamina (93 µL, 0,67 mmol) a una disolución de la amina cruda en DCM (5,6 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml); fracciones orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir acetamida 8a (0,12 g, 0,35 mmol, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,38 (m, 8H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,71 (br s, NH), 5,08 (s, 2H), 3,42 - 3,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 157,2, 143,4, 141,4, 137,0, 130,8, 129,1, 128,7, 128,6, 128,4, 128,0, 127,6, 127,2, 116,6, 114,2, 70,1, 40,7, 31,9, 23,2; HRMS *m/z*: [M + K⁺] para C₂₃H₂₃NO₂ K calc, 384,1361; encontrado, 384,1359.

N-(2-(5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8b): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,30 (m, 6H), 7,24 - 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 7,04 - 6,92 (ddd, J = 18,6, 8,2, 2,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,34 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,32 - 3,21 (q, J = 6,4, 5,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 157,3, 143,7, 142,2, 136,9, 131,0, 130,1, 123,0, 128,8, 128,6, 128,2, 127,7, 125,0, 116,5, 116,4, 114,6, 114,4, 70,2, 40,8, 32,0, 23,3; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₃H₂₃FNO₂, calcd, 364,1713; encontrado, 364,1705.

N-(2-(5-(benciloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8c): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,31 (m, 6H), 7,27 - 7,22 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 3H), 6,96 - 6,91 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 5,83 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,33 - 3,15 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,78 - 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 157,3, 142,4, 137,0, 130,9, 130,8, 130,7, 128,7, 128,7, 128,2, 127,7, 116,8, 115,5, 115,3, 114,3, 70,2, 40,8, 32,0, 23,1; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₃H₂₂FNO₂Na, calcd, 386,1527; encontrado, 386,1529.

N-(2-(5-(benciloxi)-2'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8d): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,36 - 3,19 (ddq, J = 19,3, 13,0, 6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 1,93 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 175,7, 171,0, 157,1, 140,4, 139,8, 136,9, 133,1, 131,3, 130,4, 129,6, 129,0, 128,6, 128,0, 127,6, 126,8, 116,4, 114,9, 70,1, 40,3, 31,8, 22,9; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₃H₂₃ClNO₂, calcd, 380,1417; encontrado, 380,1415.

N-(2-(5-(benciloxi)-3'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8e): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,28 (m, 8H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,46 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171,6, 157,5, 143,2, 142,1, 136,9, 134,3, 131,1, 129,9, 129,3, 128,8, 128,3, 127,7, 127,6, 127,5, 116,7, 114,8, 70,3, 46,1, 41,3, 31,7, 22,5, 8,8; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₃H₂₃ClNO₂, calcd, 380,1412; encontrado, 380,1414.

N-(2-(5-(benciloxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8f): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,90 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,34 - 3,23 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 157,4, 142,2, 141,9, 136,9, 132,6, 131,1, 129,0, 128,8, 128,5, 128,2, 127,7, 124,2, 116,7, 114,8, 70,3, 40,8, 31,9, 23,0; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₄H₂₃F₃NO₂, calcd, 414,1676; encontrado, 414,1681.

N-(2-(5-(benciloxi)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8g): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,23 (m, 8H), 6,99 - 6,94 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,33 - 3,19 (dd, J = 14,3, 6,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,68 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 157,1, 145,1, 141,8, 136,8, 130,9, 129,5, 129,1, 128,6, 128,6, 127,5, 125,6, 125,2, 125,2, 122,9, 116,4, 114,6, 70,1, 40,6, 31,9; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₄H₂₂F₃NO₂Na, calcd, 436,1495; encontrado, 436,1489.

N-(2-(5-(benciloxi)-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8h): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,30 (m, 7H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,98 (ddd, J = 8,5, 2,8, 1,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 5,63 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,43 - 3,16 (ddt, J = 42,5, 13,3, 6,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,84 (d, J = 1,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 157,3, 141,1, 139,1, 137,6, 137,0, 130,6, 129,8, 129,4, 128,7, 128,4, 128,1, 127,7, 124,5, 124,0, 116,5, 115,2, 70,2, 40,1, 31,7, 23,3, 15,2; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₄H₂₅NO₂SNa, calcd, 414,1504; encontrado, 414,1509.

N-(2-(5-(benciloxi)-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8i): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 4H), 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,51 (br s, NH), 5,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 - 3,18 (m, 2H), 2,68 - 2,56 (td, J = 6,8, 3,7 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,0, 157,2, 156,4, 139,9, 137,1, 131,2, 130,1, 129,2, 128,7, 128,1, 127,8, 120,9, 116,8, 114,4, 111,2, 70,1,55,8, 40,4, 31,9, 23,5; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₄H₂₆NO₃, calcd, 376,1913; encontrado, 376,1902.

- 5 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8j): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 3H), 5,49 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 - 3,22 (q, *J* = 6,6, 6,2 Hz, 2H), 2,85-2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,1, 159,5, 157,2, 143,3, 142,9, 137,0, 130,8, 129,5, 128,7, 128,1, 127,7, 121,6, 116,5, 114,9, 114,3, 112,7, 70,17, 55,4, 40,8, 32,0, 23,3; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₄H₂₅NO₃Na calcd, 398,1732; encontrado, 398,1725.

- 15 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2 - il)etil) acetamida (8k): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (q, *J* = 7,7, 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,15- 7,10 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,51 (br s, NH), 5,08 (s, 2H), 3,34 - 3,24 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,83 -2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,0, 157,2, 143,5, 141,4, 138,0, 137,0, 130,7, 129,9, 128,7, 128,7, 128,3, 128,1, 128,0, 127,6, 126,2, 116,5, 114,2, 70,1, 40,8, 31,9, 23,3, 21,6; ESI-HRMS *m/z* calcd para C₂₄H₂₅NO₂Na [M + Na]⁺ 382,1777, encontrado 382,1770.

- 20 N-(2-(5-(benciloxi)-3' -(morfolinometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8l): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,75- 3,69 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,36 - 3,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,80 -2,68 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,85 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,0, 157,3, 143,4, 141,5, 138,0, 137,1, 130,9, 123,0, 128,7, 128,7, 128,4, 128,2, 128,2, 128,0, 127,7, 116,8, 114,1, 70,2, 67,1, 63,5, 53,8, 40,6, 32,1, 23,4; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₈H₃₃N₂O₃, calcd, 445,2491; encontrado, 445,2494.

- 25 N-(2-(5-(benciloxi)-4' -((terc-butildimetilsilil)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8m): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,42 - 7,36 (dt, *J* = 10,5, 5,7 Hz, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,34 - 3,23 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,97 (s, 9H), 0,25 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169,9, 157,3, 155,0, 143,3, 137,2, 134,5, 130,8, 130,2, 128,7, 128,1, 127,7, 120,0, 116,8, 114,0, 70,2, 53,6, 40,7, 32,1, 25,8, 23,4, 18,4, -4,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₉H₃₇NO₃SiNa, calcd, 498,2440; encontrado, 498,2447.

- 35 N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4-(benciloxi)fenetil) acetamida (8n): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,36 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,69 - 5,60 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,42 - 3,16 (m, 2H), 2,93 - 2,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 157,2, 147,5, 146,8, 143,0, 137,0, 135,2, 130,8, 129,3, 128,8, 128,1, 127,6, 123,2, 122,4, 116,7, 114,1, 109,7, 108,3, 101,2, 70,1, 40,7, 31,9, 23,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₄H₂₃NO₄Na, 412,1519; encontrado, 412,1524.

- 40 N-(4-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)fenetil) acetamida (8o): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 - 8,52 (dd, *J* = 18,2, 4,0 Hz, 2H), 7,71 - 7,63 (dt, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 7H), 7,06 - 6,97 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,36 - 3,20 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,78 -2,67 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,1, 157,5, 149,6, 148,5, 139,5, 136,9, 131,2, 129,0, 128,8, 128,3, 127,7, 123,5, 116,9, 115,0, 70,3, 40,7, 32,2, 23,5; HRMS (FAB) *m/z*: [M + H⁺] para C₂₂H₂₃N₂O₂, calcd, 347,1759; encontrado, 347,1754.

- 50 N-(4-(benciloxi)-2-(piridin-4-il)fenetil) acetamida (8p): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,35- 3,23 (dd, *J* = 14,5, 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171,4, 158,1, 156,3, 137,2, 132,3, 132,2, 130,8, 128,7, 128,5, 129,7, 127,5, 117,9, 106,2, 103,0, 69,9, 41,1, 29,7, 29,6, 23,1; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₂H₂₂N₂O₂Na, calcd, 369,1579; encontrado, 369,1573.

Ejemplo 9 Procedimiento general de hidrogenolisis para los compuestos 8a-p.

- 55 N-(2-(5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-Z-il)etil) acetamida (9a): se añadió paladio sobre carbono (10%, 5 mg) a 8a (120 mg, 0,35 mmol) en MeOH desgasificado (3,5 ml) y la disolución se colocó bajo una atmósfera de H₂. Después de 12 h, la disolución se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El eluyente se concentró para conseguir un sólido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 100:5, DCM:MeOH) para conseguir fenol 9a (64 mg, 0,25 mmol, 79%) como un sólido amorfo amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,14 (m, 5H), 7,11 - 7,5 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171,2, 155,2, 143,4, 141,6, 130,8, 129,1, 128,4, 127,2, 127,2, 117,4, 115,0, 41,1, 31,8, 23,2; HRMS *m/z*: [M + Na⁺] para C₁₆H₁₇NO₂Na, calc, 278,1151; encontrado, 278,1155.

- 5 N-(2-(3'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9b): ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 6,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD) δ 173,1, 164,8, 162,9, 156,7, 145,5, 143,3, 132,0, 131,0, 128,3, 126,1, 117,6, 115,9, 114,7, 41,8, 32,8, 22,5; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$, calcd, 296,1063; encontrado, 296,1059.
- 10 N-(2-(4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9e): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 3H), 6,71 (dd, $J = 8,3$, 2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,78 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, MeOD) δ 173,0, 156,7, 143,5, 139,2, 131,9, 131,9, 131,8, 128,5, 117,8, 116,0, 115,8, 115,7, 41,8, 32,9, 22,5; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$, calcd, 296,1063; encontrado, 296,1065.
- 15 N-(2-(2'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9d): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (br s, OH), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,3$, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 2,63 - 2,44 (dd, $J = 7,1$, 5,1 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 155,1, 140,5, 140,0, 133,2, 131,4, 130,5, 129,7, 129,0, 127,7, 126,9, 117,3, 115,7, 40,5, 31,8, 23,3; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$, 290,0948; encontrado, 290,0941.
- 20 N-(2-(3'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9e): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,09 (m, 5H), 6,83 - 6,76 (dq, $J = 8,1$, 4,9, 3,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (dd, $J = 18,3$, 2,7 Hz, 1H), 3,34 - 3,23 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (dt, $J = 14,3$, 7,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,8, 154,9, 143,6, 141,6, 131,0, 130,9, 129,7, 129,2, 128,5, 127,5, 117,4, 115,5, 115,0, 41,0, 32,0, 23,4; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{Na}$, calcd, 312,0762; encontrado, 312,0788.
- 25 N-(2-(5-hidroxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9f): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 - 7,39 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,34 - 3,18 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,87 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171,3, 155,4, 142,4, 141,8, 132,6, 131,0, 130,8, 128,9, 126,9, 125,8, 125,8, 124,0, 117,3, 115,6, 60,7, 41,0, 21,2; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$, calcd, 346,1031; encontrado, 346,1040.
- 30 N-(2-(5-hidroxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9g): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 2,5$, 8,3 Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 4,09 (br s, 2H), 3,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,76 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 155,1, 146,3, 141,7, 130,8, 129,5, 127,1, 125,1 (q, $J = 4,2$ Hz), 116,9, 116,5, 115,3, 45,6, 40,6, 23,0; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$, calcd, 346,1031; encontrado, 346,1025.
- 35 N-(2-(5-hidroxi-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9h): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (dd, $J = 8,4$, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,51 (br s, NH), 3,42 - 3,16 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 154,5, 141,2, 139,1, 137,6, 130,7, 123,0, 128,8, 128,5, 124,6, 124,0, 117,3, 115,6, 40,2, 31,6, 23,4, 15,2; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$, calcd, 324,1034; encontrado, 324,1035.
- 40 N-(2-(5-hidroxi-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9i): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (br s, OH), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (dd, $J = 8,4$, 6,4 Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,83 - 6,76 (dd, $J = 8,3$, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 - 3,17 (ddt, $J = 34,4$, 13,1, 6,5 Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171,0, 156,4, 155,1, 139,9, 131,3, 130,5, 130,1, 129,1, 128,5, 121,0, 117,7, 115,2, 111,4, 55,9, 40,7, 31,7, 23,3; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$, calcd, 308,1263; encontrado, 308,1264.
- 45 N-(2-(5-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9j): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (br s, OH), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 - 6,70 (m, 5H), 5,59 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 - 3,19 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 159,4, 155,1, 143,3, 143,0, 130,9, 129,5, 127,3, 121,7, 117,2, 115,1, 115,0, 112,6, 55,4, 41,1, 31,8, 23,3; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$, calcd, 286,1443; encontrado, 286,1436.
- 50 N-(2-(5-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9k): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (br s, OH), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,53 (br s, NH), 3,31 - 3,21 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170,9, 155,0, 143,6, 141,6, 138,1, 130,8, 1230,0, 128,3, 128,0, 127,4, 126,3, 117,4, 114,9, 41,1, 31,8, 23,3, 21,7; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$, calcd, 292,1308; encontrado, 292,1314.
- 60 N-(2-(5-hidroxi-3'-(morfolinontetil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9l): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,23 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (dd, $J = 8,2$, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,50 (br s, NH), 3,74 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,29 - 3,20 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 1,87 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 155,0, 143,4, 141,7, 130,9, 130,2, 128,4,
- 65

128,2, 117,5, 115,0, 66,9, 63,4, 53,8, 40,8, 32,0, 23,4; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₁H₂₇N₂O₃, calcd, 355,2022; encontrado, 355,2024.

5 N-(2-(4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9m): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,16 - 7,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,10 - 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (br s, OH), 6,91 - 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,34 - 3,21 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 155,0, 154,9, 143,3, 134,6, 130,9, 130,3, 127,8, 120,0, 117,5, 114,7, 41,0, 32,0, 26,0, 23,4, 18,4, -4,1; HRMS (FAB) m/z : [M + Na⁺] para C₂₂H₃₁NO₃SiNa, calcd, 408,1965; encontrado, 408,1960.

10 N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) 4-hidroxiifenil) acetamida (9n): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (br s, OH), 7,08 - 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 6,68 - 6,64 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,97 - 5,92 (s, 2H), 5,70 - 5,63 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (td, *J* = 7,1, 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,89 - 1,81 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171,1, 155,1, 147,5, 146,8, 143,0, 135,4, 130,8, 127,4, 122,4, 117,5, 114,9, 109,8, 108,3, 101,2, 41,1, 31,9, 23,3; HRMS (FAB) m/z : [M + Na⁺] para C₁₇H₁₇NO₄Na, calcd, 322,1050; encontrado, 322,1022.

20 N-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)fenetil) acetamida (9o): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,82 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,33 - 3,19 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,7, 156,1, 149,1, 147,7, 138,8, 138,0, 131,4, 127,3, 123,7, 117,5, 116,4, 100,2, 40,9, 32,0, 23,4; HRMS (FAB) m/z : [M + H⁺] para C₁₅H₁₇N₂O₂, calcd, 257,1290; encontrado, 257,1297.

25 N-(4-hidroxi-2-(piridin-4-il)fenetil) acetamida (9p): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 - 8,60 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,02 (br s, OH), 5,47 (s, 1H), 3,33 - 3,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173,0, 157,1, 152,8, 149,7, 149,6, 141,3, 132,4, 128,0, 126,2, 117,2, 117,1, 116,9, 41,8, 32,8, 22,5; HRMS (FAB) m/z : [M + Na⁺] para C₁₅H₁₆N₂O₂Na, calcd, 279,1104; encontrado, 279,1109.

30 Ejemplo 10 Procedimiento general para el acoplamiento de carbamato de Noviose activado y seguido de metanólisis de los compuestos 9a-p:

35 Se añadió eterato de trifluoruro de boro (6,2 µl, 0,05 mmol) a 9a-p (0,25 mmol) y noviose activado (0,2 mmol) en 2,5 ml de DCM anhidro. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió trietilamina (150 µl) y se concentró el disolvente. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna (SiO₂, 100:8 DCM:acetona) para dar un producto acoplado a noviose como una espuma incolora, que se usó directamente para la siguiente etapa. Se añadió trietilamina (0,22 ml, 10%) al carbonato cíclico (100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2,2 ml). Después de 12 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 10:1, DCM:acetone) para conseguir diastereómeros inseparables 11a-p (véase la siguiente sección experimental para las diastereoselectividades) como sólidos amorfos incoloros.

45 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil) acetamida (11a): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 63% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (dt, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,55 - 5,47 (dd, *J* = 7,7, 2,7 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 3H), 3,34 - 3,15 (m, 4H), 3,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,21 - 1,10 (m, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,3, 155,4, 143,5, 141,4, 130,8, 129,5, 129,2, 128,5, 127,4, 118,2, 115,2, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,8, 62,0, 40,8, 32,1, 29,2, 23,4, 23,1; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₄H₃₂NO₆, calcd, 430,2224; encontrado, 430,2227.

50 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil) acetamida (11b): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 51% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (dd, 1H, *J* = 7,9, 13,9 Hz), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,07 (dd, 2H, *J* = 7,5, 10,5 Hz), 7,02 (dd, 1H, *J* = 2,8, 8,4 Hz), 6,99 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 5,34 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 5,28 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,63 (m, 2H, *J* = 15,9 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169,9, 163,5-161,6 (d, *J* = 251 Hz) 155,0, 143,2 (d, *J* = 7,8 Hz), 142,1 (d, *J* = 1,8 Hz), 130,9, 130,1, 130,0 (d, *J* = 8,8 Hz), 124,8 (d, *J* = 2,8 Hz), 118,0, 116,0 (d, *J* = 8,8 Hz), 115,4, 114,3 (d, *J* = 21,6 Hz), 93,8, 84,2, 76,0, 71,3, 71,1, 62,0, 40,4, 32,0, 28,6, 23,3, 18,5; HRMS m/z : [M + H⁺] para C₂₄H₃₁FO₆, calcd, 448,2180; encontrado, 448,2174. Este material se determinó que era 95,6% (tiempo de retención = 6,401) puro por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 µm, columna de 10 x 250 mm, eluyendo con 30% de CH₃CN, 70% de H₂O, velocidad de flujo de 5,0 ml/min).

65 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil) acetamida (11c): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 57% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (dd, 2H, *J* = 5,4, 8,6 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,10 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,5 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 5,54 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 5,37 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz), 4,20 (dd, 1H, *J* = 3,3, 9,1 Hz), 4,15

(m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 3,26 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,97 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,72 (t, 2H, $J = 7,3$), 1,87 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,2, 163,2 a 161,3 (d, $J = 250$ Hz), 155,3, 142,3, 137,2 (d, $J = 3,2$ Hz), 130,8, 130,8, 130,7, 129,5, 118,1, 115,4, 115,3, 115,3, 97,9, 84,4, 78,3, 71,4, 68,7, 62,0, 40,6, 32,1, 29,1, 23,4, 23,1; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_6$, calc, 470,1955; encontrado, 470,1958.

N-(2-(2'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11d): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 62% en 2 etapas); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, $J = 2,7$, 13,2 Hz), 5,55 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H, $J = 3,0$, 9,1 Hz), 4,14 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H, $J = 2,5$, 9,1 Hz), 3,26 (ddt, 2H, $J = 4,8$, 6,8, 9,3 Hz), 3,11 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,58 (tq, 2H, $J = 7,1$, 14,2 Hz), 1,86 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, $J = 2,4$ Hz), 1,20 (t, 3H, $J = 5,8$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,2, 155,2, 140,6, 140,5, 139,8, 133,4, 131,4, 130,5, 129,8, 126,9, 118,1, 117,9, 116,05, 97,9, 84,5, 78,4, 71,5, 71,4, 68,7, 62,1, 62,0, 40,2, 40,2, 32,1, 32,1, 29,3, 29,2, 23,5, 23,1, 23,0; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{Na}$, 486,1659; encontrado, 486,1652.

N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 55% en 2 etapas); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H, $J = 2,7$, 8,5 Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,55 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 5,34 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, $J = 3,1$, 9,1 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (dd, 1H, $J = 1,9$, 9,1 Hz), 3,28 (m, 2H), 2,75 (dt, 4H, $J = 7,3$, 14,5 Hz), 1,88 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 155,4, 143,5, 142,0, 134,3, 131,0, 130,9, 129,8, 129,4, 128,5, 127,6, 127,4, 118,2, 115,7, 97,9, 84,6, 78,4, 71,5, 68,7, 62,1, 40,8, 32,1, 29,2, 23,6, 23,1; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{Na}$, calc, 486,1659; encontrado, 486,1642.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 52% en 2 etapas); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,55 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,49 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J = 2,7$, 8,4 Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,56 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 5,31 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 3,29 (dd, 2H, $J = 7,0$, 13,3 Hz), 2,72 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,69 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 155,4, 142,1, 141,9, 132,6, 131,0, 130,7 (q, $J = 31,5$ Hz), 129,4, 129,0, 125,9 (q, $J = 3,6$, 7,2 Hz), 125,3, 124,2 (q, $J = 3,6$, 7,2 Hz), 123,1, 118,0, 115,8, 97,9, 84,4, 77,4, 71,4, 68,7, 62,0, 40,5, 32,1, 29,8, 29,2, 23,4, 23,0; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$, 520,1923; encontrado, 520,1932. Se determinó que este material era 97,2% puro (tiempo de retención = 7,631) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 μm , columna de 10 x 250 mm eluyendo con 30% de CH_3CN , 70% de H_2O , velocidad de flujo 5,0 mL/min).

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11g): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 49% en 2 etapas); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (dd, $J = 8,6$, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 3H), 2,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,56 (br s, 2OH), 1,88 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD) δ 173,1, 156,8, 146,9, 143,2, 132,1, 130,9, 130,7, 130,5, 130,2, 126,3, 126,2, 124,7, 118,5, 116,8, 100,1, 85,3, 79,5, 72,8, 69,5, 62,1, 41,7, 32,9, 29,2, 23,6, 22,5; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$, 520,1923; encontrado, 520,1934.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-(metil-oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11h): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 63% en 2 etapas); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,27 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,32 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,56 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,36 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz), 1,83 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 155,1, 155,0, 141,0, 138,9, 130,5, 130,1, 129,8, 128,4, 124,6, 124,2, 118,3, 116,2, 115,9, 97,9, 84,5, 78,3, 71,5, 68,7, 62,0, 53,6, 40,1, 31,7, 29,3, 23,3, 15,3, 15,2; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SNa}$, calc, 498,1926; encontrado, 498,1925. Se determinó que este material era 95% puro (tiempo de retención = 7,465) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 μm , columna de 10 x 250 mm eluyendo con 30% de CH_3CN , 70% de H_2O , velocidad de flujo 5,0 mL/min).

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-met-oxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11i): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 41% en 2 etapas); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (ddd, 1H, $J = 1,8$, 7,6, 8,2 Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,02 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H, $J = 2,3$, 11,3 Hz), 5,54 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H, $J = 3,3$, 9,0 Hz), 4,15 (m, 1H), 3,77 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 3,60 (s, 3H), 3,33 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,29 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,60 (dd, 2H, $J = 6,5$, 12,8 Hz), 1,84 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 156,4, 155,2, 139,9, 131,2, 130,8, 130,2, 130,0, 129,2, 120,9, 118,6, 118,3, 115,7, 115,2, 111,4, 111,2, 98,0, 97,9, 84,5, 78,2, 71,4, 68,7, 62,0, 55,9, 55,9, 40,3, 31,9, 30,2, 29,3, 29,2, 23,4, 23,1; HRMS m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_7$, calc, 460,2335; encontrado, 460,2336. Este material se determinó que era 96,1% (tiempo de retención = 5,057) puro por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 μm , columna de 10 x 250 mm, eluyendo con 30% de CH_3CN , 70% H_2O , velocidad de flujo de 5,0 mL/min).

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-met-oxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11j): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 53% en 2 etapas); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 4H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (dd, J = 3,3, 2,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 - 3,20 (m, 3H), 3,24 (br s, OH), 2,97 (br s, OH), 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 159,5, 155,3, 143,3, 142,8, 130,8, 129,4, 129,5, 121,7, 118,0, 115,3, 115,1, 112,7, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,7, 62,0, 55,4, 40,9, 32,0, 29,1, 23,4, 23,1; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₅H₃₄NO₇, calcd, 460,2335; encontrado, 460,2322.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-met-oxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11k): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 44% en 2 etapas); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 - 3,20 (m, 5H), 2,75 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 155,3, 143,6, 141,3, 138,1, 130,8, 130,0, 129,5, 128,3, 128,1, 126,3, 118,1, 115,1, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,7, 62,0, 40,9, 32,0, 29,2, 23,4, 23,1, 21,7; HRMS *m/z*: [M + H⁺] para C₂₅H₃₃NO₆Na, calcd, 466,2206; encontrado, 466,2203.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(morpholi-nometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11l): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 47% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,04 - 6,99 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (dd, J = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 155,4, 143,4, 141,5, 137,8, 130,9, 130,1, 129,6, 128,5, 128,3, 128,2, 118,2, 115,3, 98,1, 84,6, 78,4, 71,5, 68,8, 67,1, 63,5, 62,0, 53,8, 40,7, 32,2, 29,2, 23,5, 23,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₉H₄₀N₂O₇Na, calcd, 551,2728; encontrado, 551,2734.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11m):

Después de la hidrólisis de carbonato cíclico siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto 11a-p, el compuesto protegido con TBS crudo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de argón. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3x10 ml); se lavaron fracciones orgánicas combinadas con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 10:1, DCM:acetona) para conseguir acetamida 11m como un sólido amorfo (rendimiento del 40% en 3 etapas). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 3H), 5,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 2,70 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, MeOD) δ 173,1, 157,7, 156,6, 144,7, 134,0, 131,7, 131,2, 131,1, 118,9, 116,0, 115,7, 100,1, 85,4, 79,4, 72,8, 69,5, 62,1, 41,8, 33,0, 29,2, 23,6, 22,5; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₄H₃₁NO₇Na, calcd, 468,1998; encontrado, 468,1999.

N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenetil) acetamida (11n): Sólido amorfo incoloro (rendimiento del 51% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,11 (br s, OH), 2,92 (br s, OH), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 155,4, 147,7, 147,0, 143,1, 135,3, 130,8, 129,7, 122,6, 118,3, 115,2, 109,9, 108,4, 101,3, 98,1, 84,6, 78,4, 71,5, 68,8, 62,0, 40,8, 32,1, 29,2, 23,4, 23,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₅H₃₁NO₈Na, calcd, 496,1947; encontrado, 496,1940. Este material se determinó que era 98,4% puro (tiempo de retención = 4,384) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 µm, columna de 10 x 250 mm, eluyendo con 40% de CH₃CN, 60% de H₂O, velocidad de flujo de 5,0 ml/min).

N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-3-ilo)fenetil) acetamida (11o): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 37% en 2 etapas); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,14 (dd, J = 3,4, 9,1 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,2, 155,5, 149,8, 148,7, 139,5, 136,8, 131,1, 131,0, 130,6, 129,8, 123,4, 118,3, 118,2, 116,1, 98,0, 84,5, 78,5, 71,4, 68,7, 62,1, 40,7, 32,2, 29,2, 23,5, 23,1; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na⁺] para C₂₃H₃₁N₂O₆, calcd, 431,2182; encontrado, 431,2194.

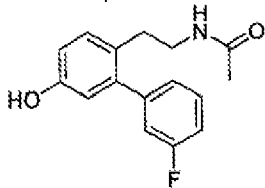
5 N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-4-ilo)fenetil) acetamida (11p): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 42% en 2 etapas); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 - 8,63 (dd, $J = 5,7, 3,9$ Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 3H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 4,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (dd, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170,1, 155,5, 149,8, 140,5, 131,4, 129,1, 124,4, 117,9, 116,3, 98,0, 94,1, 84,5, 71,5, 71,4, 68,7, 62,1, 40,7, 32,2, 29,2, 28,8, 23,5, 23,1, 18,7; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, calcd, 453,2001; encontrado, 453,1972.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 N-(2-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9a)
 N-(2-(3'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9b)
 N-(2-(4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9c)
 10 N-(2-(2'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9d)
 N-(2-(3'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9e)
 15 N-(2-(5-hidroxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9f)
 N-(2-(5-hidroxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9g)
 N-(2-(5-hidroxi-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9h)
 20 N-(2-(5-hidroxi-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9i)
 N-(2-(5-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9j)
 25 N-(2-(5-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9k)
 N-(2-(5-hidroxi-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9l)
 N-(2-(4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)acetamida (9m)
 30 N-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-hidroxifenetil)acetamida (9n)
 N-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)fenetil)acetamida (9o)
 35 N-(4-hidroxi-2-(piridin-4-il)fenetil)acetamida (9p),
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

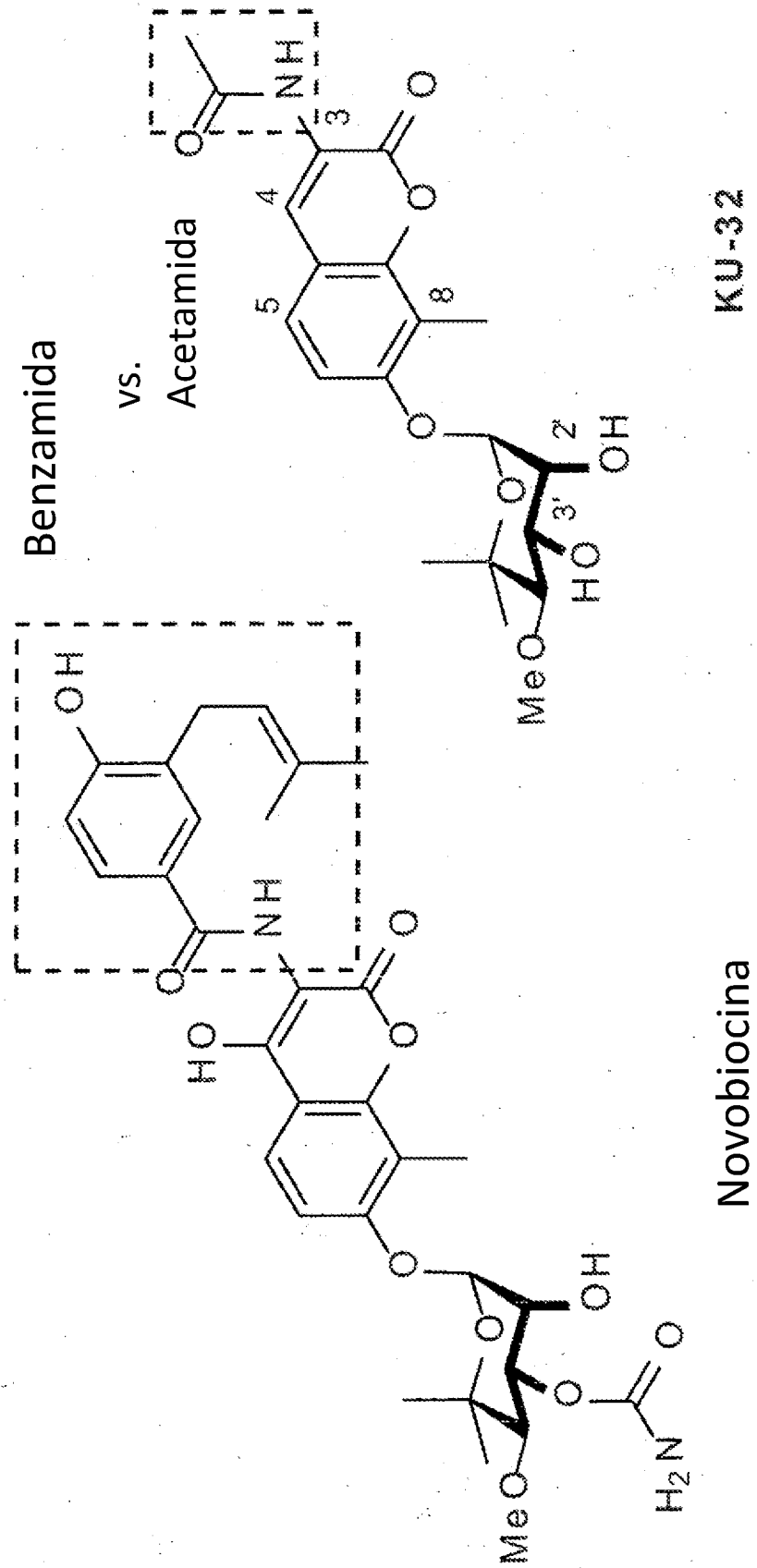
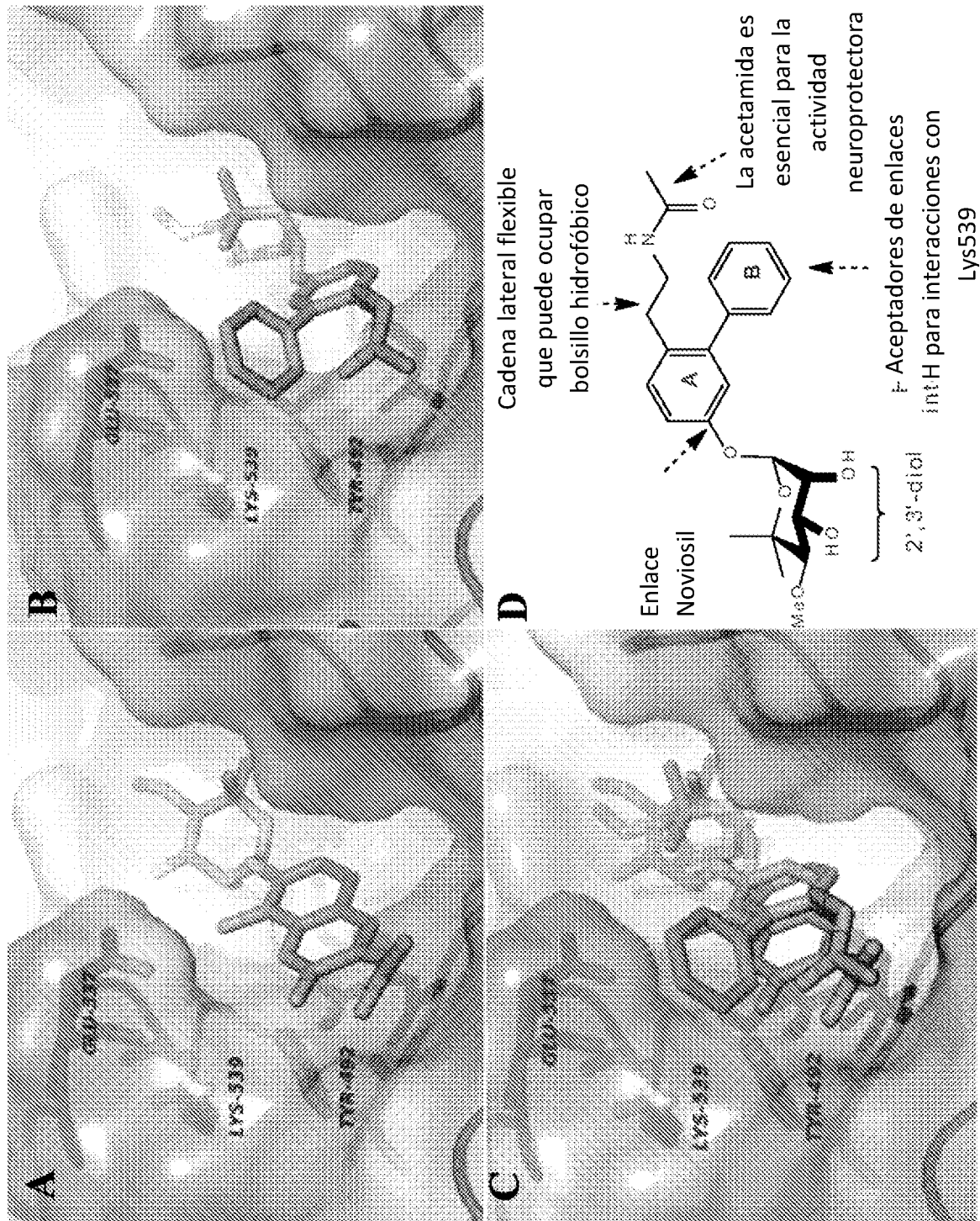
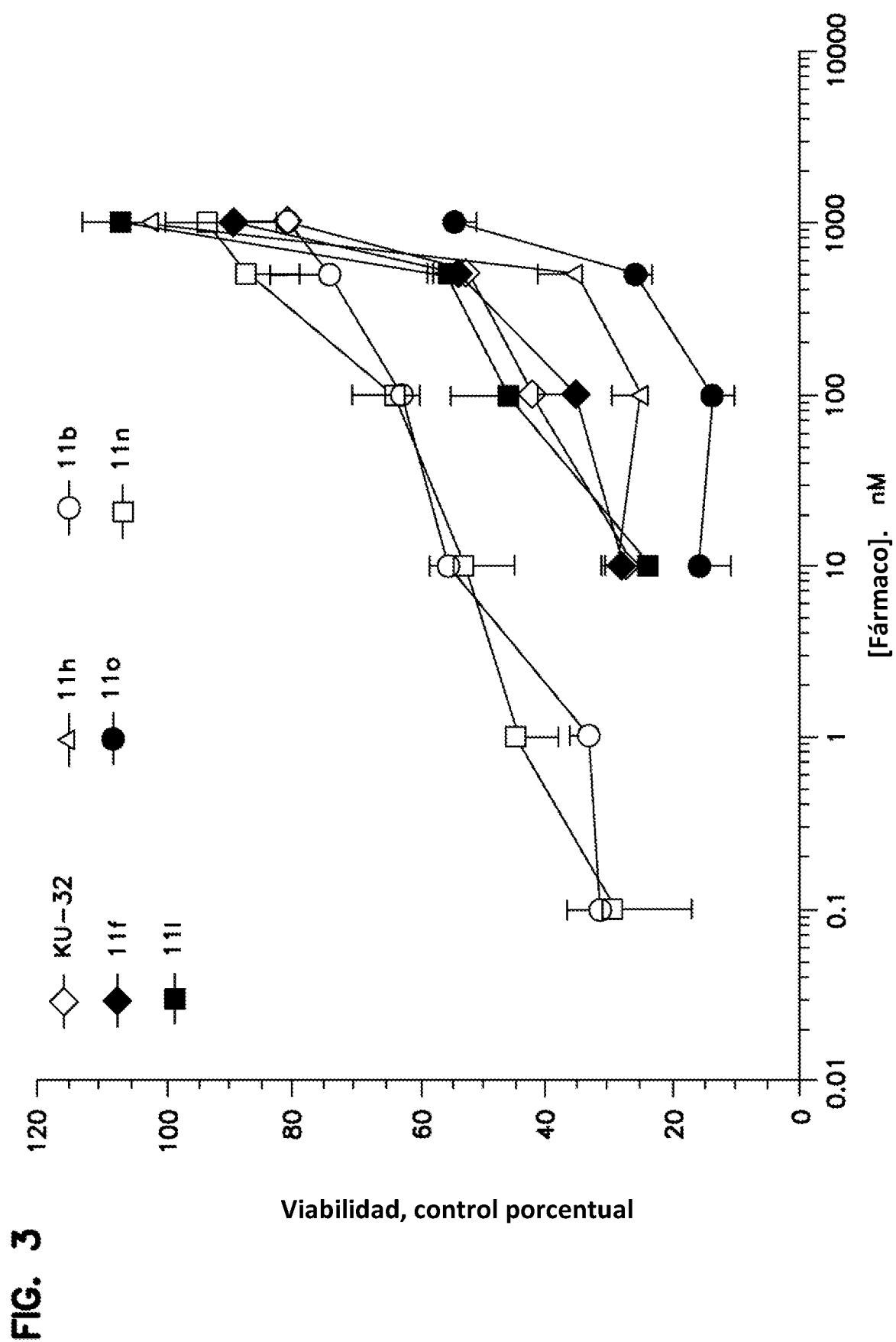


FIG. 2





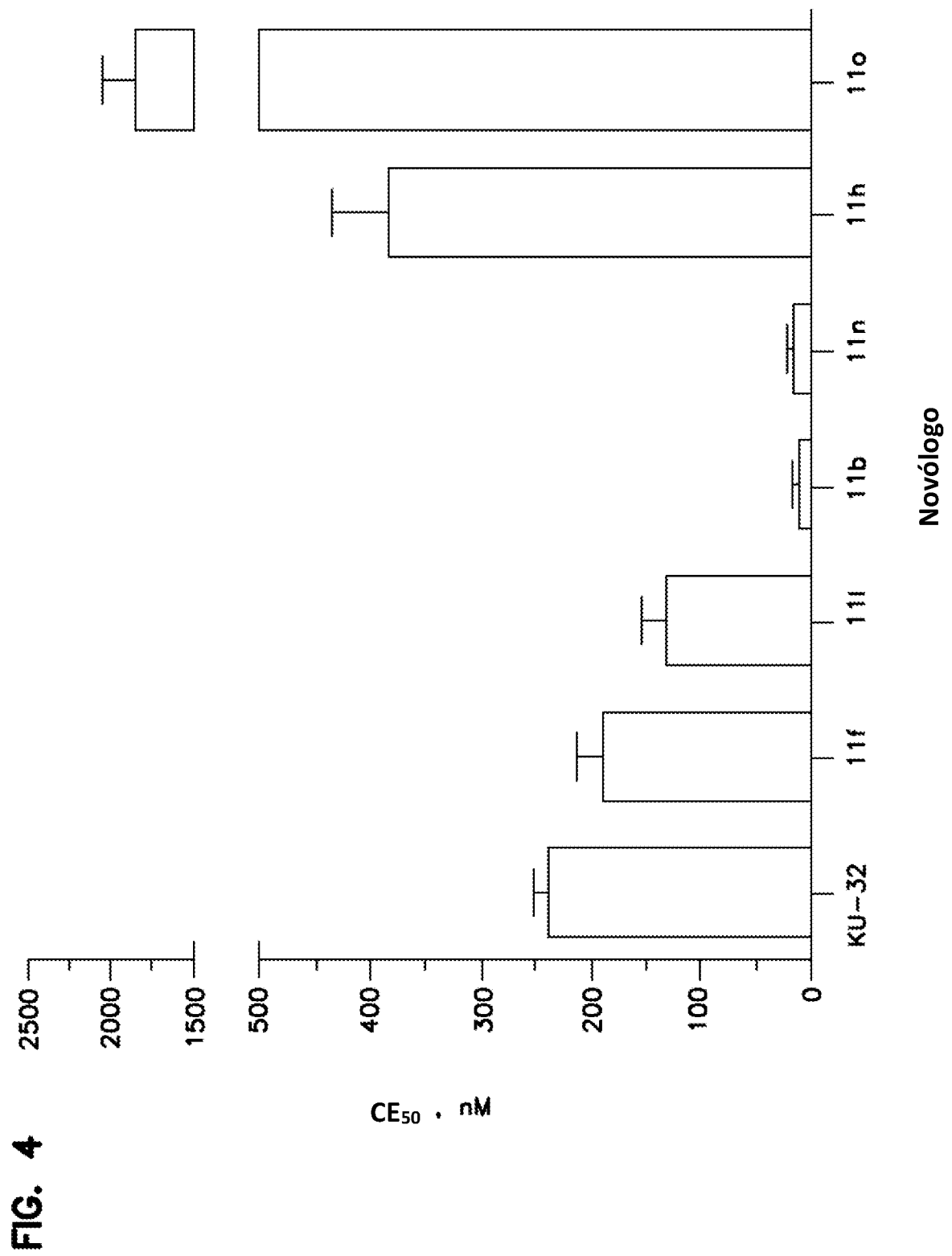


FIG. 5

