

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 777**

51 Int. Cl.:
C07C 229/52 (2006.01)
C07C 233/54 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)
C07D 207/27 (2006.01)
C07D 207/325 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05824484 .9**
96 Fecha de presentación: **21.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831149**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Nuevos ligandos que modulan los receptores RAR y su uso en la medicina humana y en la cosmética**

30 Prioridad:
23.12.2004 FR 0413848
28.01.2005 US 647383 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES
06410 BIOT, FR

72 Inventor/es:
BIADATTI, Thibaud;
DUMAIS, Laurence;
SOULET, Catherine;
TALANO, Sandrine y
DAVER, Sébastien

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 777 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

Nuevos ligandos que modulan los receptores RAR y su uso en la medicina humana y en la cosmética

5 La invención se refiere a nuevos compuestos, como productos industriales útiles y novedosos, que son ligandos que modulan los receptores RAR. La invención también se refiere a composiciones que los contienen, a procesos para prepararlos y a su uso en composiciones farmacéuticas para emplear en la medicina humana o veterinaria, o, como alternativa, en composiciones cosméticas, y al uso no terapéutico de estas composiciones.

10 En la bibliografía, se describe en numerosas ocasiones que compuestos con actividad de tipo retinoide (la vitamina A y sus derivados) presentan actividad en procesos de proliferación y diferenciación celular. Estas propiedades confieren a esta clase de compuestos un alto potencial en el tratamiento o la prevención de muchas patologías y, más particularmente, en dermatología y el cáncer. Muchos efectos biológicos de los retinoides son mediados por modulación de los receptores del ácido retinoico nucleares (RAR).

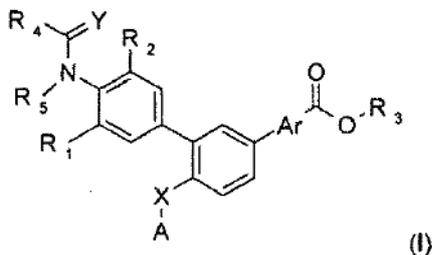
Los receptores RAR activan la transcripción al unirse a elementos de la secuencia de ADN, conocidos como elementos de respuesta a RAR (RARE), en forma de un heterodímero con los receptores X de retinoides (conocidos como RXR).

15 Se han identificado y descrito tres subtipos de RAR humanos: RAR α , RAR β y RAR γ .

La técnica anterior contiene un gran número de compuestos químicos que son ligandos de receptores de tipo RAR. Entre los documentos de la técnica anterior, los ejemplos que se pueden mencionar incluyen la patente US 6 150 413, que describe compuestos triaromáticos, la patente US 6 214 878, que describe compuestos estilbénicos o la patente US 6 218 128, que describe una familia de moléculas bi- o tricíclicas.

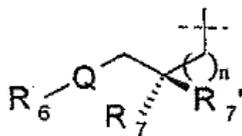
20 El solicitante ha inventado compuestos nuevos que modulan los receptores del ácido retinoico.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que se corresponden con la siguiente fórmula general (I):



en la que:

- R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1-4 átomos de carbono o un radical -CF₃;
- 25 - R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1-4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- R₃ es un átomo de hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono y preferentemente de 1-6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, o, como alternativa, un radical alquilo lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono y preferentemente de 1-6 átomos de carbono que contiene una función éter.
- 30 - R₄ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1-3 átomos de carbono;
- R₅ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1-3 átomos de carbono;
- o, como alternativa, R₄ y R₅ forman, junto con el enlace -N-C(=Y)-, un anillo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno o azufre;
- 35 - Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;
- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un enlace sencillo C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la siguiente fórmula:



en la que:

- Q es un átomo de oxígeno o un enlace –NH–;
- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono o un radical –C(O)CH₃ o –C(O)CH₂CH₃;
- R₇ y R₇' representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, siempre que R₇ y R₇' no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I), cuando R₃ represente un átomo de hidrógeno, y también los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención estén en forma de una sal, esta es preferentemente una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, o, como alternativa, una sal de zinc o una sal de una amina orgánica, o de un ácido cuando el compuesto sea básico de por sí.

De acuerdo con la presente invención, los radicales alquilo de 1-3 átomos de carbono se seleccionan preferentemente entre radicales metilo, etilo, isopropilo y *n*-propilo.

De acuerdo con la presente invención, los radicales alquilo de 1-4 átomos de carbono se seleccionan preferentemente entre radicales metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y *t*-butilo.

De acuerdo con la presente invención, los radicales alquilo de 1-6 átomos de carbono se seleccionan preferentemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

De acuerdo con la presente invención, los radicales alquilo de 1-10 átomos de carbono son cadenas lineales o ramificadas seleccionadas preferentemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y dodecilo.

Por último, el término “radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono” se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que se enlaza al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Preferentemente, el radical alcoxi se selecciona entre radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi y *tert*-butoxi.

De acuerdo con la presente invención, los radicales cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono se seleccionan preferentemente entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) que se prefieren más particularmente son aquellos para los que se satisface al menos una de las siguientes condiciones y preferentemente todas ellas:

- R₁ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₂ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₃ es un átomo de hidrógeno o un radical etilo;
- R₄ y R₅ son, independientemente uno de otro, un radical metilo o etilo, o juntos forman un anillo pirrolidina;
- A es como se definió anteriormente, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical isopropilo o *t*-butilo, un radical cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o un radical –C(O)CH₃ o –C(O)CH₂CH₃.

Entre los compuestos de fórmula (I) pertenecientes al contexto de la presente invención, cabe mencionar especialmente los siguientes compuestos:

1. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
2. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

3. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
4. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
5. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
6. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 5 7. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
8. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
9. 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
10. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
11. 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 10 12. ácido 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
13. ácido 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
14. 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
15. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato
16. 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 15 17. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
18. 3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
19. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
20. 4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
21. ácido 4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 20 22. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
23. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
24. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
25. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
26. ácido 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 25 27. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
28. 4''-dietilamino-4'-hidroxil-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
29. ácido 4''-dietilamino-4'-hidroxil-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
30. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
31. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 30 32. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
33. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
34. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
35. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
36. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 35 37. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

38. 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
39. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
40. 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
41. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 5 42. 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
43. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
44. 3''-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
45. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
46. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 10 47. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
48. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-isopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
49. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-isopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
50. 4'-(3-aminopropil)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
51. ácido 4'-(3-aminopropil)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 15 52. clorhidrato de [3''-*tert*-butil-4-carboxi-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4''-il]dietilamina
53. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
54. ácido 3''-*tert*-butil-4''-etilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
55. ácido 4'-(3-acetoxipropoxi)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
56. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-propioniloxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 20 57. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de metilo
58. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isopropilo
59. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isobutilo
60. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-5''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
61. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-isopropil-5''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 25 62. ácido 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
63. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-5''-diisopropil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
64. ácido 3''-5''-di-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
65. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
66. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilmetilamino)-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 30 67. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dimetilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
68. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilisopropilamino)-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
69. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilpropilamino)-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
70. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dipropilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
71. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilpropionilamino)-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 35 72. ácido 6-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxietoxi)bifenil-3-il]nicotínico

73. ácido 5-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxietoxi)bifenil-3-il]piridin-2-carboxílico
74. ácido 5-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxietoxi)bifenil-3-il]tiofeno-2-carboxílico
75. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-5''-metil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
76. ácido 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 5 77. ácido 4'-(2-hidroxietoxi)-3''-isopropil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
78. ácido 3''-etil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
79. ácido 4'-(2-hidroxietoxi)-3'',5''-diisopropil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
80. ácido 3'',5''-dietil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
81. ácido 3'',5''-dimetil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 10 82. ácido 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-*tert*-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
83. ácido 4'-(2-propioniloxietoxi)-3''-*tert*-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
84. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de metilo
85. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isopropilo
86. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isobutilo
- 15 87. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxipropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
88. 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
89. ácido 6-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxietoxi)-4'-pirrolidin-1-ilbifenil-3-il]nicotínico
90. ácido 5-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxietoxi)-4'-pirrolidin-1-ilbifenil-3-il]piridin-2-carboxílico
91. 6-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxietoxi)-4'-pirrolidin-1-ilbifenil-3-il]nicotinato de etilo
- 20 92. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxipropil)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
93. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxipropil)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
94. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
95. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-(2-oxopiperid-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
96. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-piperid-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 25 97. ácido 5-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxietoxi)-4'-pirrolidin-1-ilbifenil-3-il]tiofeno-2-carboxílico

Los procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), en particular de acuerdo con los esquemas de reacción presentados en las Figuras 1, 2 y 3, también son materia de la presente invención.

- Síntesis de fragmentos avanzados (**Figura 1**)

- 30 Los intermedios de fórmula general **1** o **2** se preparan a partir del material de partida comercial **1**. El compuesto **1** se somete a un primer paso de esterificación de la función ácido carboxílico (a), llevado a cabo en condiciones de esterificación estándares que incluyen, por ejemplo, los métodos descritos en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" de T.W. Greene & P.G.M. Wuts, 3.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 373-377 o en "*Comprehensive Organic Transformations*" de R.C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 1932-1941. La introducción de un
- 35 haluro (bromuro o yoduro) en una posición *orto* de la función fenol (b) se puede conseguir en condiciones de bromación estándares (por ejemplo, añadiendo dibromo o un reactivo equivalente tal como tribromuro de tetraalquilamonio) o en condiciones de yodación estándares (por ejemplo, yoduro de sodio e hipoclorito de sodio). Se pueden consultar muchos ejemplos de esto en la bibliografía: remítase, por ejemplo, a "*Comprehensive Organic Transformations*" de R.C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 619-628.
- 40 Los compuestos de fórmula general **3** se obtienen posteriormente mediante métodos estándares de esterificación de

fenoles (c), por ejemplo, una esterificación similar a una reacción de Williamson partiendo de los haluros de alquilo correspondientes en presencia de una base o, como alternativa, una reacción del tipo Mitsunobu con los derivados hidroxílicos correspondientes (remítase a *Comprehensive Organic Transformations* de R. C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 889-910 o respectivamente: a. Dermer, O. C., *Chem. Rev.* **1934**, 14, 409 o Nakatsugi, T., *Synthesis*, **1987**, 280; b. Mitsunobu, O., *Synthesis* **1981**, 1). En el caso en el que el grupo protector PG no coincida con el grupo R₆ deseado, los compuestos de fórmula **3** se someten a un paso de desprotección (d) adecuado para la naturaleza del PG, cuya descripción se puede consultar en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" de T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 3.^a edición (J. Wiley & sons), para obtener el compuesto **4** (R₆ = H) y el cual se somete después, cuando proceda, a un paso de esterificación estándar (e) (remítase a la información anterior) con el derivado de ácido carboxílico o haluro de acilo correspondiente con la estructura de R₄ para obtener los compuestos del tipo **5** en los que R₆ no es H.

Los intermedios de fórmula general **7** se pueden obtener a partir de los compuestos **6** después del primer paso de bromación (f) en la posición para (remítase a la información anterior) seguido de alquilación o amidación de la función anilina (g) en presencia, respectivamente, de un sulfato de dialquilo o un haluro de alquilo y una base (remítase, p. ej., a Dehmlow, E. V., *Tet. Lett.* **1985**, 25, 97 o la referencia que se indica más adelante) o en presencia de un cloruro de acilo o un anhídrido correspondiente y una base (por ejemplo, Et₃N) de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en "*Chemistry of the Amino Group*" de S. Patai (Wiley-Interscience, NY 1968) páginas 669-682. Como alternativa, cuando R₄ y R₅, juntos, formen un anillo de entre las subestructuras reivindicadas, por ejemplo, un anillo pirrolidina, los compuestos **7** se pueden obtener después de la bromación de **6** y la posterior formación del anillo (g), por ejemplo, en presencia de un 1,4-dihalobutano o un 1,5-dihalopentano o sus análogos de tipo carbonilo y de una base o mediante un método descrito en "*Chemistry of the Amino Group*" de S. Patai (Wiley-Interscience, NY 1968) páginas 669-682. Como alternativa, cuando R₄ y R₅, juntos, formen un anillo de entre las subestructuras reivindicadas, los compuestos de fórmula general **7** también se pueden generar después de la bromación en para (f, remítase a la información anterior) y la posterior formación (h) y reducción (i) de un grupo pirrolidinona, piperidinona, succinimida o piperidin-2,6-diona (remítase, por ejemplo, a Ohta, S., *Heterocycles* **1993**, 36 (4), 743; Hubbard, J. L., *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29 (4), 719; Akula, M. R., *Synth. Commun.* **1998**, 28 (11), 2063; Collins, C., *J. Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (19), 3673).

Por último, los compuestos de fórmula general **8** se pueden obtener mediante una secuencia de dos reacciones: la primera es una reacción de alquilación (h) de una anilina secundaria (cuando Y = H, H, remítase a la información anterior) o una acilanilina (cuando Y = O) en presencia de un sulfato de dialquilo o un haluro de alquilo y de una base (remítase, por ejemplo, a Bisarya, S. C., *Synth. Commun.* **1992**, 22 (22), 3305 o las referencias anteriores); una inversión de los pasos (h) y (g) cuando Y = O permite obtener el mismo precursor de los compuestos de fórmula general **8**. La segunda reacción es la generación de una función ácido borónico o boronato a partir del grupo bromuro (i), por ejemplo, generando un reactivo organolítico u organomagnesiano atrapado con un borato de dialquilo (remítase, por ejemplo, a Cladingboel, D. E., *Org. Process Res. Dev.* **2000**, 4 (3), 153 o Li, W., *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (15), 5394) o, como alternativa, llevando a cabo una reacción de acoplamiento con bis-dialcoxidiborano o dialcoxiborano en presencia de un catalizador de tipo metal de transición (remítase, por ejemplo, a Ishiyama, T., *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (23), 7508 o Murata, M., *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (19), 6458).

- Síntesis de los compuestos en los que X = O (**Figura 2**)

La síntesis de los compuestos finales de fórmulas generales **11** y **12** se puede llevar a cabo de acuerdo con dos rutas paralelas para las cuales solamente varía el orden de las reacciones.

Una primera ruta requiere la síntesis del intermedio **9**, mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki (j) entre el intermedio **2** y el boronato/ácido borónico de fórmula **8** en las condiciones estándares de acoplamiento de Suzuki (remítase a A. Suzuki *et al.*, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513 o Sharp, M. J., *Tet. Lett.* **1985**, 26, 5997) o, como alternativa, cuando proceda, condiciones optimizadas (remítase, por ejemplo, a Littke, A. F. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (17), 4020-4028). Los compuestos **9** se obtienen directamente cuando R₃ no sea H o después de una reacción para revelar la función ácido carboxílico, por ejemplo, utilizando condiciones como las descritas en "*Comprehensive Organic Transformations*" de R. C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 1959-1968.

El intermedio **9** también se puede someter a las condiciones (c) descritas anteriormente para obtener los compuestos de fórmula general **10**.

Estos compuestos de fórmula general **10** también se pueden generar mediante los mismos métodos (j) descritos anteriormente partiendo de los intermedios de fórmula general **3**.

Cuando PG no sea el grupo R₆ deseado, **10** se puede someter a las condiciones de desprotección (d) mencionadas anteriormente para obtener los compuestos finales **11** en los que R₆ = H y a continuación, cuando proceda, se somete a las condiciones (e) para obtener los compuestos **12** en los que R₆ no es H.

Como alternativa, estos mismos compuestos finales **11** y **12** se pueden obtener sometiendo, respectivamente, los

intermedios **4** y **5** a las condiciones de acoplamiento (j) descritas anteriormente.

Por último, cuando $R_3 = H$, los intermedios avanzados **11** y **12** se pueden someter a reacciones para revelar la función ácido carboxílico, por ejemplo, utilizando condiciones como las descritas en "*Comprehensive Organic Transformations*" de R. C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 1959-1968.

- 5 Los compuestos de fórmula general **13** se pueden obtener después de una secuencia de conversión de la función alcohol primario de **11** en una amina, por ejemplo, mediante oxidación (K) seguida de aminación reductiva (l) (remítase, por ejemplo, a "*Comprehensive Organic Transformations*" de R. C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons) o, como alternativa, por conversión del alcohol en un haluro y sustitución del átomo halógeno con una amina.

- Síntesis de los compuestos reivindicados en los que X es un enlace sencillo (**Figura 3**)

- 10 Cuando X sea un enlace sencillo, los intermedios de fórmula general **9** se convierten primero en ésteres de sulfonilo adecuados en condiciones estándares, por ejemplo, en triflatos (remítase, por ejemplo, a Robl, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31 (24), 3421) (m), y este grupo se somete a continuación a una reacción de alilación (n), por ejemplo, en presencia de tributilalilestaño y de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (para consultar un ejemplo remítase a Martorell, G.; García-Raso, A.; Saa, J. M.; *Tetrahedron Lett.* 1990, 31 (16), 2357), para obtener los intermedios de tipo **14**.

- 15 A continuación, los compuestos finales de fórmula general **15** se pueden obtener mediante una reacción de oxidación (o) de la función olefina, por ejemplo, una reacción de hidrobromación oxidativa (remítase, por ejemplo, a Luo, F. T.; Negishi, E.; *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5144 o "*Comprehensive Organic Transformations*" de R.C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 992-993 y 1005-1007) en el caso en el que $R_7, R_7' = H, H$ o, como alternativa, mediante una reacción de dihidroxilación racémica o enantioselectiva, tal como se describe, por ejemplo, en Van Rheenan, V.; Cha, D. Y.; Hartley, W. M.; *Org. Synth.* 1978, 58, 44 o en "*Comprehensive Organic Transformations*" de R.C. Larock, 2.^a edición (J. Wiley & sons), páginas 996-1001.

- 20 Cuando $Q = NH$, se puede aplicar a la secuencia de reacción (k, l) descrita anteriormente para la conversión de los compuestos **11** en los compuestos **13** para obtener los compuestos de fórmula general **16**. Como alternativa, cuando $Q = O$ y R_6 no sea H, una simple reacción de alquilación o acilación estándar de la función alcohol primario de los intermedios de estructura **15** permite obtener los compuestos finales de fórmula general **16**.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades moduladoras de los receptores del ácido retinoico (RAR). Esta actividad sobre los receptores RAR α , β y γ se mide en una prueba de transactivación y se cuantifica por medio de la constante de disociación K_{dapp} (aparente), tal como se describe en el Ejemplo 55.

- 30 Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención tienen una constante de disociación menor o igual a 5000 nM, convenientemente menor o igual a 1000 nM y preferentemente menor o igual a 1 nM.

- Preferentemente, los compuestos son al menos moduladores de receptores del tipo RAR γ , selectivamente respecto a los subtipos α y β , es decir, tienen un cociente entre la K_{dapp} para los receptores RAR α o RAR β y la K_{dapp} para los receptores RAR γ mayor o igual a 5. Preferentemente, este cociente RAR γ /RAR β o RAR γ /RAR α es mayor o igual a 10, convenientemente mayor o igual a 50 y más convenientemente mayor o igual a 100.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, como medicamentos, también son materia de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados en los siguientes campos de tratamiento:

- 40 1) para tratar afecciones dermatológicas asociadas con un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y proliferación celular, especialmente para tratar el acné vulgar, comedones, leucocitos polimorfonucleares, acné rosáceo, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil y acné secundarios tales como el acné solar, acné medicamentoso o acné ocupacional;

- 45 2) para tratar otros tipos de trastornos de la queratinización, especialmente la ictiosis, afecciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, el queratoderma palmoplantar, la leucoplasia y afecciones leucoplasiformes, y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

- 3) para tratar otras afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea la psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico o la atopía cutánea, tal como el eczema, o la atopía respiratoria o incluso la hipertrofia gingival;

- 50 4) en el tratamiento de trastornos cutáneos provocados por la exposición a radiación UV y también para reparar o combatir el envejecimiento de la piel, ya sea el envejecimiento fotoinducido o cronológico, o para reducir la

queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada con el envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;

5) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas, y de origen vírico o de otro tipo, tales como verrugas comunes, verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, la papilomatosis oral o florida, el linfoma T y proliferaciones que pueden ser inducidas por radiación ultravioleta, especialmente en el caso del epiteloma basocelular o espinocelular, y también cualquier lesión cutánea precancerosa tal como queratoacantomas;

6) para tratar otros trastornos dermatológicos tales como dermatosis inmunitaria, tales como el lupus eritematoso, enfermedades ampollosas inmunitarias y colagenosis, tales como el escleroderma;

7) en el tratamiento de afecciones dermatológicas o generales con un componente inmunológico;

8) para tratar ciertos trastornos oftalmológicos, especialmente corneopatías;

9) para prevenir o curar los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;

10) en el tratamiento de cualquier afección cutánea o general de origen vírico;

11) para combatir trastornos funcionales de las glándulas sebáceas, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;

12) para prevenir o tratar trastornos de la cicatrización, o para prevenir o reparar estrías, o, como alternativa, para fomentar la cicatrización;

13) en el tratamiento de trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

14) en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipidemia o la diabetes no dependiente de la insulina;

15) en el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como la artritis;

16) en el tratamiento o la prevención de afecciones cancerosas o precancerosas;

17) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diversos orígenes, especialmente la alopecia provocada por la quimioterapia o radiación;

18) en el tratamiento de trastornos del sistema inmunitario, tales como el asma, la diabetes sacarina de tipo I, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario; y

19) en el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

Una composición farmacéutica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) como los definidos anteriormente, también es materia de la presente invención.

También es materia de la presente invención una nueva composición medicinal diseñada especialmente para tratar las afecciones mencionadas anteriormente, que se caracteriza por que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable que es compatible con el modo de administración seleccionado para esta composición, al menos un compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros ópticos o una de sus sales.

La composición de acuerdo con la invención se puede administrar por vía oral, entérica, parenteral, tópica u ocular. La composición farmacéutica está envasada preferentemente en una forma que es adecuada para la aplicación tópica.

Por vía oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas de gel, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones de micro- o nanoesferas, o vesículas poliméricas o lipídicas que permiten una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para la infusión o inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente en una dosis diaria de aproximadamente 0.01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en una o más tomas de dosis.

Los compuestos se utilizan sistémicamente, con una concentración comprendida generalmente entre un 0.001% y

un 10% en peso y preferentemente de entre un 0.01% y un 1% en peso, respecto al peso de la composición.

5 Por vía tópica, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está diseñada más concretamente para tratar la piel y las membranas mucosas y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida y, más particularmente, en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, compresas impregnadas, *syndets* (detergentes sintéticos), soluciones, geles, espráis, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de micro- o nanoesferas, o de vesículas lipídicas o poliméricas o parches poliméricos o gelificados que permiten una liberación controlada.

10 Los compuestos se utilizan por vía tópica en una concentración comprendida generalmente de entre un 0.001% y un 10% en peso y preferentemente entre un 0.01% y un 1% en peso, respecto al peso total de la composición.

15 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también encuentran aplicación en cosméticos, en particular, en la higiene del cuerpo y del cabello, y especialmente para tratar la piel con tendencia acnéica, para fomentar que vuelva a crecer el cabello o para limitar la caída del cabello, para combatir el aspecto graso de la piel o el cabello, en la protección contra los aspectos dañinos de la luz solar o en el tratamiento de la piel fisiológicamente seca, y para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

20 Por lo tanto, una composición cosmética que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I) también es materia de la invención.

El uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca también es materia de la invención.

25 El uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene del cuerpo o el cabello también es materia de la invención.

30 La composición cosmética de acuerdo con la invención que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticos o geométricos, o una de sus sales puede estar especialmente en forma de una crema, una leche, un gel, suspensiones de micro- o nanoesferas, o vesículas lipídicas o poliméricas, compresas impregnadas, soluciones, espráis, espumas, barras, jabones, bases de lavado o champús.

35 La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética está comprendida preferentemente entre un 0.001 % y un 3% en peso, respecto al peso total de la composición.

El término "medio fisiológicamente aceptable" se refiere a un medio que es compatible con la piel y opcionalmente con sus integumentos (pestañas, uñas o pelo) y/o membranas mucosas.

40 Las composiciones cosméticas y farmacéuticas descritas anteriormente también pueden contener aditivos inertes o incluso aditivos farmacodinámicamente activos, en lo que respecta a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos y especialmente:

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- 45 - agentes conservantes tales como ésteres del ácido *para*-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de la hidratación
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- 50 - emulsionantes;
- filtros UV-A y UV-B;
- antioxidantes tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, superóxido-dismutasa, ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales;
- agentes despigmentantes tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido Kójico;
- 55 - emolientes;
- hidratantes, por ejemplo, glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea;
- agentes antiseborreicos o agentes antiacnéicos, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sales o derivados de estas, o peróxido de benzóilo;
- antibióticos, por ejemplo, eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres, y tetraciclinas;
- 60 - agentes antifúngicos tales como ketoconazol o poli-4,5-metileno-3-isotiazolidonas;
- agentes para fomentar que vuelva a crecer el cabello, por ejemplo, minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopirimidin-3-óxido) y sus derivados, diazóxido (7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido) y fenitoína (5,4-difenilimidazolidin-2,4-diona);
- agentes antiinflamatorios no esteroideos;

- carotenoides y especialmente el β -caroteno;
- agentes antipsoriásicos tales como antralina y sus derivados;
- el ácido eicosa-5,8,11,14-tetraínoico y el ácido eicosa-5,8,11-triínoico, y ésteres y amidas de estos;
- retinoides, es decir, ligandos del receptor RXR naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos;
- α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o derivados de estos, tales como el ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico, y también sales, amidas, o ésteres de estos, o β -hidroxiácidos o derivados de estos, tales como el ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;
- bloqueadores de canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales de potasio;
- o como alternativa, más particularmente para composiciones farmacéuticas, en combinación con medicamentos que se sabe que interfieren en el sistema inmunitario (por ejemplo, ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citocinas o factores de crecimiento, etc.).

Evidentemente, un experto en la técnica procurará seleccionar el compuesto o los compuestos opcionales que se han de añadir a estas composiciones de modo que las propiedades ventajosas vinculadas intrínsecamente con la presente invención no se vean afectadas, o no sustancialmente afectadas, de forma adversa, por la adición prevista.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso cosmético para mejorar el aspecto de la piel, caracterizado por que se aplica una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como el definido anteriormente a la piel.

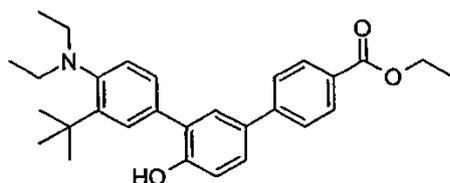
La activación de los receptores del ácido retinoico con los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención hace posible obtener piel con un aspecto superficial mejorado.

A continuación, se proporcionan varios ejemplos de la producción de compuestos activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, los resultados de la actividad biológica y también diversas formulaciones concretas a base de tales compuestos, a efectos ilustrativos y sin carácter limitante.

30

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo



35

a) 4-Bromo-2-tert-butilanilina

Se disuelven 25 g de 2-tert-butilanilina (168 mmol) en 250 mL de THF; la mezcla de reacción se agita y se enfría hasta 0 °C, y posteriormente se añaden 81g de bromuro de tetrabutilamonio (TBA.Br₃) (168 mmol) en porciones mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 5 °C. A continuación, se deja que la temperatura aumente hasta aproximadamente temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 10 minutos.

40

La reacción se detiene añadiendo 250 mL de agua y después se extrae con 250 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 1 L de solución saturada de Na₂S₂O₅ y después se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo se filtra a través de un lecho de sílice (heptano puro, seguido de una mezcla 3/7 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 43.6 g de 4-bromo-2-tert-butilanilina (rendimiento = 100%) en forma de un sólido blanco.

45

b) (4-Bromo-2-tert-butifenil) dietilamina

Se suspenden 6.9 g (0.17 mol) de hidruro sódico en 200 mL de tetrahidrofurano. Se añaden lentamente 13 g (57 mmol) de 4-bromo-2-tert-butilanilina, junto con 200 mL de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se vuelve azul, después de 30 minutos, se añaden 13 mL (0.17 mol) de yoduro de etilo y el medio de reacción, que se ha vuelto blanco, se

50

agita a temperatura ambiente durante 13 horas. El medio de reacción se vierte posteriormente sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava a continuación dos veces con agua. Se seca y después se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 14.8 g de (4-bromo-2-*tert*-butilfenil)diethylamina (rendimiento = 91%) en forma de un aceite amarillo.

c) *Ácido 3-tert-butil-4-dietilaminofenilborónico*

Se disuelven 9.8 g (35 mmol) de (4-bromo-2-*tert*-butilfenil)diethylamina en 118 mL de THF a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfría posteriormente hasta -78 °C. Se añaden 17.5 mL de una solución 2 M de *n*-BuLi (35 mmol) gota a gota y el medio de reacción se deja agitar a -78 °C durante 1 hora. Se añaden lentamente 12 mL de borato de triisopropilo (B(OiPr)₃) (52 mmol) y el medio de reacción se agita durante 15 minutos a -70 °C.

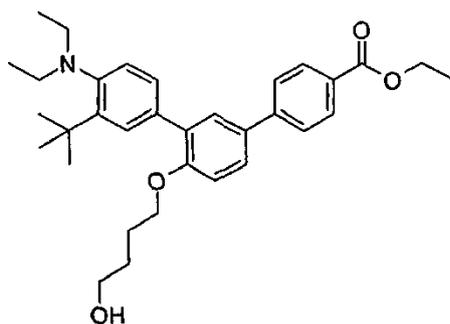
La temperatura se incrementa hasta temperatura ambiente y el medio de reacción se agita durante 3 horas. El medio de reacción se enfría de nuevo hasta -70 °C y se añaden 69 mL de una solución 1 M de ácido clorhídrico (69 mmol). La temperatura se incrementa hasta 0 °C y el medio de reacción se agita durante 30 minutos. La reacción se extrae después de añadir 250 mL de agua y 250 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 800 mL de agua y después se secan con sulfato de sodio. Se obtienen 6.5 g del ácido 3-*tert*-butil-4-dietilaminofenilborónico (rendimiento = 76%) en forma de un aceite espeso.

d) *3''-tert-Butil-4'-dietilamino-4'-hidroxi[1,1';3,1']terfenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 6.5 g de ácido 3-*tert*-butil-4-dietilaminofenilborónico (26 mmol) disueltos en 112 mL de tolueno y 30.5 mL de carbonato de potasio 2 M (61 mmol) a 5.6 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (17 mmol). El medio de reacción se agita y se calienta hasta 40 °C; se añaden 2 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄) (1.74 mmol) y el medio se calienta hasta 110 °C y se agita durante 3 horas. La reacción se detiene añadiendo 200 mL de agua y el medio se extrae a continuación con 200 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 400 mL de agua y se neutralizan con 200 mL de NH₄Cl saturado, y después se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1.2 g de 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxi[1,1';3,1']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 16%) en forma de un sólido naranja.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.14 (t, J=7.4Hz, 6H); 1.44 (t, J=7.6Hz, 3H); 1.51 (s, 9H); 2.94 (s a, 2H); 3.00 (s a, 2H); 4.42 (c, J=7.6Hz, 2H); 5.49 (s, 1H); 7.11 (d, J=8.5Hz, 1H); 7.33-7.41 (m, 2H); 7.53-7.57 (m, 3H); 7.68 (d, J=6.7Hz, 2H); 8.11 (d, J=6.7Hz, 2H).

Ejemplo 2 – 3''-tert-Butil-4''-dietilamino-4''-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3,1']-terfenil-4-carboxilato de etilo



a) *3''-tert-Butil-4''-[4-(tert-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-4''-dietilamino[1,1';3,1']-terfenil-4-carboxilato de etilo*

Se disuelve 1 g de 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxi[1,1';3,1']terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 1d (2.2 mmol) en 20 mL de dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 880 mg (2.7 mmol) de carbonato de cesio. El medio de reacción agitado a temperatura ambiente se vuelve amarillo. A continuación, se añaden 0.64 mL de 1-bromo-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butano (2.4 mmol) y el medio de reacción se calienta a 80 °C durante 18 horas. Seguidamente, el medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y después se filtra. Los disolventes se evaporan y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 70/30 de heptano/acetato de etilo).

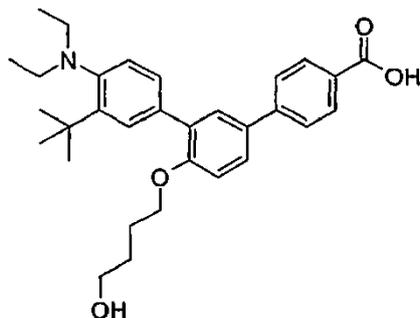
Se obtienen 1.4 g de 3"-*tert*-butil-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 99%) en forma de un aceite.

b) 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

5 Se disuelven 1.6 g de 3"-*tert*-butil-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (2.5 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 3 mL de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y la reacción se detiene posteriormente añadiendo 10 mL de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan, y el residuo precipita en 10 mL de heptano y se filtra. Se obtienen 900 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 92%).

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 - 400 MHz): 1.12 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 6H); 1.43 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); 1.51 (s, 9H); 1.64-1.71 (m, 2H); 1.85-2.07 (m, 2H); 2.91 (s a, 2H); 2.99 (s a, 2H); 3.62 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H); 4.08 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H); 4.41 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.56-7.59 (m, 1H); 7.62-7.64 (m, 2H); 7.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); 8.11 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H).

Ejemplo 3 – Ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

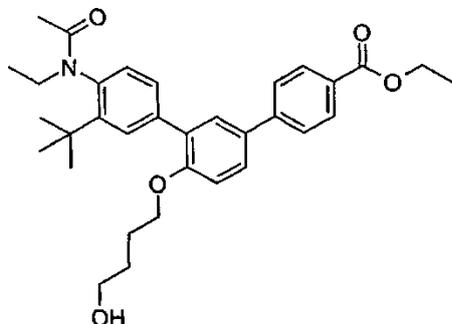


a) Ácido 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

20 Se añaden 0.9 mL de una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a una solución de 300 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 2b) en una mezcla de 10 mL de tetrahidrofurano y 3 mL de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se añaden 0.5 mL de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. Después de 12 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se calienta hasta 50 °C y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 3

25 días. La reacción se detiene añadiendo 5 mL de agua. El medio de reacción se acidifica hasta pH 5 añadiendo solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio. El sólido obtenido se lava con heptano y después se filtra. Se obtienen 235 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (rendimiento = 83%, p.f. = 165 °C).

30 $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz): 1.06 (t, 6H); 1.45 (s, 9H); 1.52 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 3.39 (t, 2H); 4.05 (t, 2H); 7.2 (dd, $J=8.5\text{Hz}$, 1H); 7.3 (dd, $J=8.15\text{Hz}$, 1H); 7.39 (d, $J=6.93\text{Hz}$, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.66 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H); 7.8 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$); 7.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 4 – 4''-(Acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(4-hidroxi-butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**a) (4-Bromo-2-tert-butilfenil)etilamina**

5 En un matraz de tres bocas de 1 L en una atmósfera de nitrógeno, dotado con un agitador magnético, se disuelven 28 g (123 mmol) de 4-bromo-2-*tert*-butilfenilamina en 280 mL de dimetilformamida. Se añaden 5.4 g (135 mmol) de hidruro sódico (60%) en porciones y el medio de reacción se agita durante 10 minutos. A continuación, se añaden 140 mL de sulfóxido de dimetilo lentamente. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se añaden 23 g (147 mmol, 11.8 mL) de yoduro de etilo gota a gota y el medio se agita posteriormente durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre 1 L de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo.

Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evaporan para obtener un aceite rojizo. Este residuo se purifica con sílice (eluyente: 95/5 de heptano/acetato de etilo) para obtener 25 g (rendimiento = 79%) de (4-bromo-2-*tert*-butilfenil)etilamina en forma de un aceite rojizo oscuro.

b) N-(4-Bromo-2-tert-butilfenil)-N-etilacetamida

En un matraz de tres bocas de 250 mL en una atmósfera de nitrógeno, dotado de un agitador magnético, se disuelven 15 g (58.5 mmol) de (4-bromo-2-*tert*-butilfenil)etilamina en 150 mL de diclorometano. Se añaden 8.9 g (87.8 mmol, 12.2 mL) de trietilamina y 0.72 g (5.9 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se añaden 11.5 g (146 mmol, 2.5 mL) de cloruro de acetilo gota a gota y el medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte sobre 250 mL de agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas obtenidas se combinan, y se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio anhidro, se filtran y evaporan para obtener un aceite negruzco. Este aceite se purifica mediante cromatografía en sílice (eluyente: 80/20 de heptano/acetato de etilo) para obtener 15 g (rendimiento = 86%) de *N*-(4-bromo-2-*tert*-butilfenil)-*N*-etilacetamida en forma de un aceite naranja.

c) N-[2-tert-Butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-N-etilacetamida.

En un matraz de tres bocas de 250 mL en una atmósfera de nitrógeno, dotado de un agitador magnético, se disuelven 10 g (33.5 mmol) de *N*-(4-bromo-2-*tert*-butilfenil)-*N*-etilacetamida en 100 mL de dimetilformamida. A continuación, la solución se desgasifica burbujeando con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se añaden 13.2 g (134 mmol) de acetato de potasio, 12.8 g (50.3 mmol) de bis(pinacolato)diborano y 2.73 g (3.35 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio (II); el medio de reacción se calienta hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. El medio de reacción se vierte sobre 500 mL de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evaporan para obtener un aceite negruzco. Este aceite se purifica mediante cromatografía en sílice (eluyente: 90/10 de heptano/acetato de etilo) para obtener 12 g (rendimiento = 100%) de *N*-[2-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-*N*-etilacetamida en forma de un polvo de color beis.

d) 4''-(Acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-hidroxil[1,1'; 3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo.

De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 2 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (6 mmol) con 2.7 g de *N*-[2-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-*N*-etilacetamida (9 mmol) en

presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 1.9 g de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-hidroxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 70%) en forma de un polvo de color beis.

e) 4''-(Acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

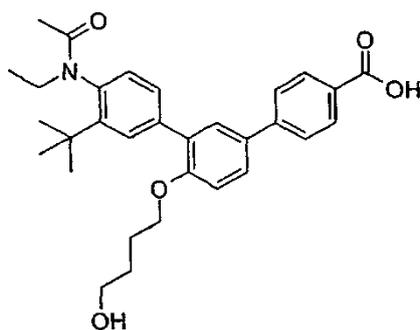
5 De una forma similar al Ejemplo 2a, haciendo reaccionar 260 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-hidroxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.56 mmol) en 12 mL de dimetilformamida con 225 mg de carbonato de cesio y 0.16 mL de 1-bromo-4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butano, se obtienen 310 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 99%) en forma de un aceite.

f) 4''-(Acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

10 De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 320 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)butoxi]-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo en 10 mL de tetrahidrofurano con 0.5 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, se obtienen 270 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 99%).

15 ¹H RMN (CDCl₃ - 400 MHz): 1.27 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.43 (t, 3H); 1.63-1.69 (m, 2H); 1.89 (s, 3H); 1.87-1.91 (m, 2H); 2.85-2.91 (m, 2H); 3.60-3.64 (m, 2H); 4.11 (t, J=6.1Hz, 2H); 4.42 (t, J=7.5Hz, 2H); 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.61-7.63 (m, 2H); 7.68 (d, J=8.2Hz, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.12 (d, J=8.2Hz, 2H).

Ejemplo 5 – Ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

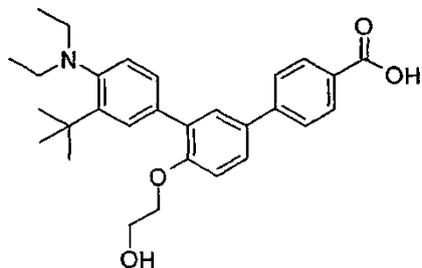


20

a) Ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

25 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 270 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo con 0.8 mL y después 0.4 mL de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio en una mezcla de 8 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de agua, se obtienen 195 mg de ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxi)butoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (rendimiento = 95%, p.f. = 75 °C).

30 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.26 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.67 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 1.89 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 3.63 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.4 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.58 (m, 4H); 7.77 (m, 1H); 8.12 (m, 2H).

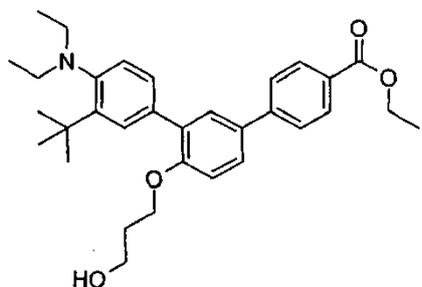
Ejemplo 6 – Ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico**a) 4'-(2-Acetoxietoxi)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo**

- 5 Se disuelven 850 mg (1.9 mmol) de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1d) en dimetilformamida en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 92 mg (2.3 mmol) de hidruro sódico al 60%. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se añaden 0.25 mL (2.3 mmol) de acetato de 2-bromoetan-1-ol y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, y después se
- 10 seca y se evapora. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 70/30 heptano/acetato de etilo). Se obtiene 1 g de 4'-(2-acetoxietoxi)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 99%) en forma de un aceite incoloro.

b) Ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

- 15 Se introducen 1 g (1.9 mmol) de 4'-(2-acetoxietoxi)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo en 50 mL de tetrahidrofurano y se añaden 19 mL (19 mmol) de solución 1 N de hidróxido de sodio. La mezcla se agita a reflujo durante 12 horas. La solución amarilla obtenida se vierte sobre solución saturada de cloruro de amonio, el pH se ajusta a 5-6 con solución 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla se extrae posteriormente con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y después se concentra a sequedad. Se obtienen 455 mg
- 20 de ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (rendimiento = 52%, p. f. = 216 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.06 (t, J=7.2Hz, 6H); 1.47 (s, 9H); 2.84 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 7.23 (d, J=8Hz, 1H); 7.32 (d, J=8Hz, 1H); 7.48 (dd, J=1.6Hz, 8.4Hz, 1H); 7.66 (dd, J=1.2Hz, 4Hz, 2H); 7.69 (d, J=2Hz, 1H); 7.99 (d, J=8Hz, 2H); 7.82 (d, J=8Hz, 2H).

25 Ejemplo 7 – 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo**a) 3"-tert-Butil-4"-[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-dietilamino-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo**

- 30 De una forma similar al Ejemplo 2a, haciendo reaccionar 1 g de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1d) (2.2 mmol) en 20 mL de dimetilformamida con 880 mg (2.7 mmol) de carbonato de cesio y 0.6 mL de 1-bromo-3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propano (2.4 mmol), se obtienen 1.35 g de 3"-tert-butil-4"-[4-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento =

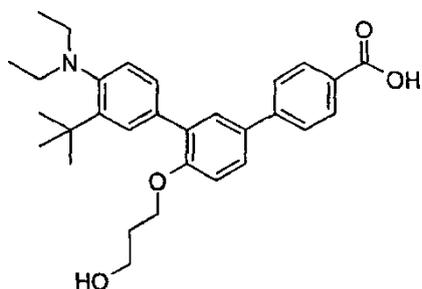
99%) en forma de un aceite.

b) 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 1 g de 3"-*tert*-butil-4"-[4-(*tert* butildimetilsilanilo)propoxi]-4"-
 5 dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.62 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano con 2 mL de fluoruro de
 tetrabutilamonio 1 M, se obtienen 790 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-
 carboxilato de etilo (rendimiento = 97%, p.f. = 114-115 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.10 (t, *J*=7.1 Hz, 6H); 1.41 (t, *J*=7.1Hz, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.81 (m, 1H); 2.90 (s a, 2H);
 3.0 (m a, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.13 (t, *J*=4.4Hz, 2H); 4.40 (c, *J*=7.1 Hz, 2H); 7.08 (d, *J*=8.5Hz, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.36
 10 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.66 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 8.09 (d, *J*=8.1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 – 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-(2-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

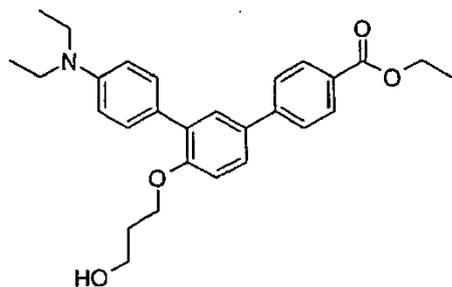


15 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 870 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxipropoxi)-
 [1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 6b, 1.7 mmol) con 15 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se
 obtienen 410 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(2-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico en forma de
 un sólido blanco (rendimiento = 51%, p.f. = 193 °C).

20 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.05 (t, *J*=7Hz, 6H); 1.46 (s, 9H); 1.85 (t, *J*=6Hz, 2H); 2.50 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.51(t,
J=8Hz, 2H); 4.12 (t, *J*=4Hz, 2H); 4.50 (s, 1H); 7.22 (d, *J*=8Hz, 1H); 7.32 (d, *J*=8Hz, 1H); 7.41 (dd, *J*=1.6Hz, 8Hz, 1H);
 7.61 (d, *J*=1.6Hz, 1H); 7.65 (d, *J*=2.4Hz, 1H); 7.70 (dd, *J*=2Hz, 8Hz, 1H); 7.83 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.99 (d, *J*=8Hz, 2H);
 13.1 (s, 1H).

Ejemplo 9 – 4"-Dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

25



a) Ácido 4-dietilaminofenilborónico

30 De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 5 g de (4-bromofenil)dietilamina (21.9 mmol) con 13 mL de
 solución 2.0 M de *n*-butilitio y 6 mL (26 mmol) de borato de triisopropilo, se obtienen 4 g de ácido 4-
 dietilaminofenilborónico (rendimiento = 94 %) en forma de un sólido blanco.

b) 3'-Bromo-4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 2a, haciendo reaccionar 3 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (9.3 mmol) en 100 mL de dimetilformamida con 448 mg (11 mmol) de hidruro de sodio y 2.6 mL de 1-bromo-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propano (11 mmol), se obtienen 2.95 g de 3'-bromo-4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 64%) en forma de un aceite.

c) 4'-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

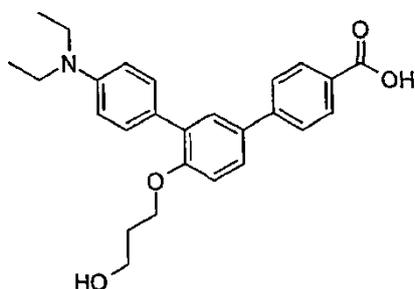
De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 1 g de 3'-bromo-4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (2 mmol) con 580 mg de ácido 4-dietilaminofenilborónico (3 mmol) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 1.15 g de 4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4''-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 100 %) en forma de un aceite incoloro.

d) 4''-Dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 730 mg de 4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.3 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano con 1.6 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, se obtienen 430 mg de 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 74%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.22 (t, J=7.4Hz, 6H); 1.43 (t, J=7.6Hz, 3H); 2.05 (m, 2H); 3.42 (c, J=7.4Hz, 4H); 3.81 (m, 2H); 4.17 (t, J=5.7Hz, 2H); 4.41 (c, J=7.6Hz, 2H); 6.76 (d, J=8.9Hz, 1H); 7.08 (d, J=8.1Hz, 2H); 7.45-7.47 (m, 2H); 7.52 (dd, J₁=2.3Hz, J₂=8.6Hz, 1H); 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H); 7.67 (d, J=6.7Hz, 2H); 8.10 (d, J=6.7Hz, 2H).

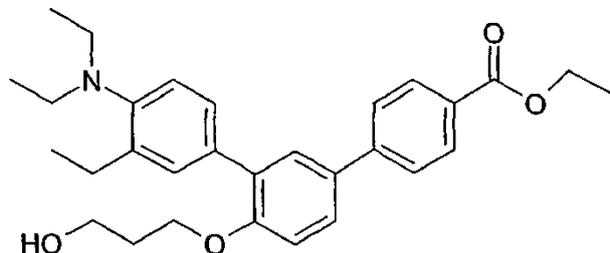
20 **Ejemplo 10 – Ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico**



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 430 mg de 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 8d, 0.9 mmol) con 10 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 100 mg de ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 25%, p.f. = 200 °C).

HPLC Thermo Aquasil C₁₈, 3 micrones, 2 x 150 mm, fase móvil: A (CH₃CN / 0.1 v/v de HCO₂H); B (H₂O / 0.1 v/v de HCO₂H), velocidad de flujo: 0.5 mL/minuto. Gradiente: 0 min: 90% de B, 0-20 min: 90-5% de B, 20-30 min: 5% de B; tiempo de retención: 10.01 min, pureza: 96%, MS (ESI) m/z 420.22 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 11 – 4"-Dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo**a) (4-Bromo-2-etilfenil)dietilamina**

- 5 De una forma similar al Ejemplo 1b, haciendo reaccionar 6 g (0.15 mol) de hidruro sódico con 10 g (50 mmol) de 4-bromo-2-etilanilina, se obtienen 11.3 g de (4-bromo-2-etilfenil)dietilamina (rendimiento = 88 %) en forma de un aceite amarillo.

b) Ácido 4-dietilamino-3-etilfenilborónico

- 10 De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 3 g de (4-bromo-2-etilfenil)dietilamina (11.7 mmol) con 5.2 mL de una solución 2.5 M de *n*-butilitio y 3.2 mL (14 mmol) de borato de triisopropilo, se obtienen 0.9 g de ácido 4-dietilamino-3-etilfenilborónico (rendimiento = 35 %) en forma de un sólido blanco.

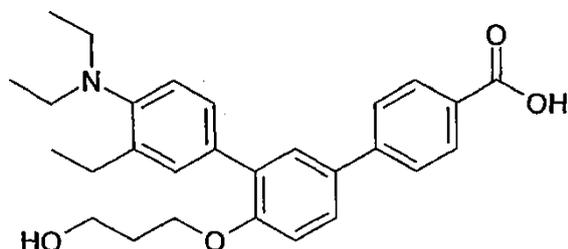
c) 4'-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-dietilamino-3"-etil[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo

- 15 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 1.4 g (2.9 mmol) de 3'-bromo-4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 5b) con 900 mg de ácido 4-dietilamino-3-etilfenilborónico (4 mmol) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 674 mg de 4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-dietilamino-3"-etil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 39 %) en forma de un aceite incoloro.

d) 4"-Dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

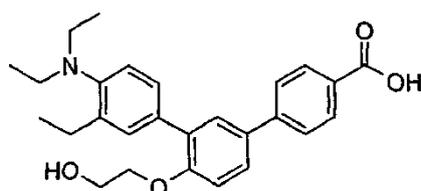
- 20 De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 660 mg de 4'-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-dietilamino-3"-etil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano con 1.2 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, se obtienen 280 mg de 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 52%).

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.05 (t, *J*=7.4Hz, 6H); 1.28 (t, *J*=7.5Hz, 3H); 1.44 (t, *J*=7.6Hz, 3H); 2.02 (m, 2H); 2.80 (c, *J*=7.5Hz, 2H); 3.02 (c, *J*=7.4Hz, 4H); 3.77 (c, *J*=5.6Hz, 2H); 4.17 (t, *J*=5.7Hz, 2H); 4.42 (c, *J*=7.6Hz, 2H); 7.10 (d, *J*=8.5Hz, 1H); 7.18 (d, *J*=8.1Hz, 1H); 7.35 (dd, *J*₁=2.1 Hz, *J*₂=8.2Hz, 1H); 7.44 (d, *J*=2.1 Hz, 1H); 7.57 (dd, *J*₁=2.4Hz, *J*₂=8.5Hz, 1H); 7.63 (d, *J*=2.4Hz, 1H); 7.57 (dd, *J*₁=2.4Hz, *J*₂=8.5Hz, 1H); 7.64 (d, *J*=2.4Hz, 1H); 7.69 (d, *J*=6.7Hz, 2H); 8.11 (d, *J*=6.7Hz, 2H).

Ejemplo 12 – Ácido 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico5 a) *Ácido 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico*

En un matraz de 25 mL de tres bocas en una atmósfera de nitrógeno, dotado de un agitador magnético, se introducen 270 mg (0.57 mmol) de 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 10d) y 22 mg (5.7 mmol) de hidróxido de sodio sólido en 5.4 mL de tetrahidrofurano. El medio de reacción se calienta a la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano durante 5 horas. El medio de reacción se concentra al vacío. El producto de reacción crudo obtenido se disuelve en agua y el pH del medio obtenido de este modo se ajusta a pH=4 añadiendo solución de ácido clorhídrico en una proporción de 1 mol/L. El precipitado obtenido, después de agitar durante 30 minutos, se purifica mediante cromatografía en sílice (eluyente: 40/60 de heptano/acetato de etilo) para obtener, después de evaporar las fracciones, 80 mg (rendimiento = 31%) de ácido 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico en forma de un polvo de color crema (p.f. = 204 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.02 (t, J=7.2 Hz, 6H); 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H); 2.02 (m, 2H); 2.78 (c, J=7.6 Hz, 2H); 3.01 (c, J=6.8 Hz, 4H); 3.76 (t, J=5.6 Hz, 2H); 4.18 (t, J=5.6 Hz, 2H); 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.33 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=8.4 Hz, 1H); 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H); 7.56 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=8.4 Hz, 1H); 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1H); 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H); 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H).

Ejemplo 13 – Ácido 4"-dietilamino-3"-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílicoa) *4'-(2-Acetoxietoxi)-3'-bromobifenil-4-carboxilato de etilo*

25 De una forma similar al Ejemplo 6a, haciendo reaccionar 2 g (6 mmol) de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo con 320 mg (8 mmol) de hidruro sódico al 60% y 0.7 mL (7 mmol) de acetato de 2-bromoetan-1-ol, se obtienen 2.2 g de 4'-(2-acetoxietoxi)-3'-bromobifenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 95%) en forma de un aceite incoloro.

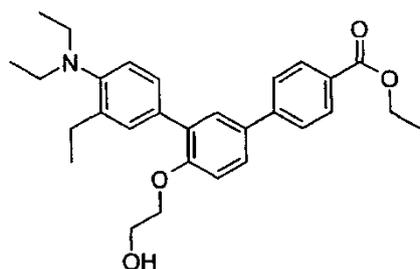
b) *2'-(2-Acetoxietoxi)-3-tert-butil-4-dietilamino[1,1';4',1'']terfenil-3"-carboxilato de etilo*

30 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 400 mg de 4'-(2-acetoxietoxi)-3'-bromobifenil-4-carboxilato de etilo (1 mmol) con 340 mg de ácido 4-dietilamino-3-etilfenilborónico (1.5 mmol) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 500 mg de 2'-(2-acetoxietoxi)-3-tert-butil-4-dietilamino-[1,1';4',1'']terfenil-3"-carboxilato de etilo (rendimiento = 97 %) en forma de un sólido blanco.

c) *Ácido 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico*

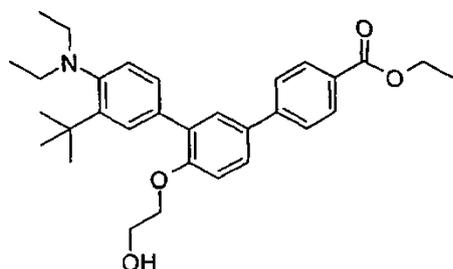
De una forma similar al Ejemplo 6b, haciendo reaccionar 690 mg (1.4 mmol) de 2'-(2-acetoxietoxi)-3-*tert*-butil-4-dietilamino[1,1';4',1'']terfenil-3''-carboxilato de etilo con 550 mg (14 mmol) de hidróxido de sodio, se obtienen 470 mg de 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 79 %) en forma de un sólido blanco (p.f. = 206 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.05 (t, J=7.0 Hz, 6H); 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3H); 2.80 (c, J=7.2 Hz, 2H); 3.03 (c, J=7.2 Hz, 4H); 3.90 (m, 2H), 4.15 (m, 2H); 7.09 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.7 (m, 3H); 8.18 (d, J=8.4 Hz, 2H).

10 **Ejemplo 14 – 4''-Dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**a) *4''-Dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo*

Se disuelven 6.6 g de 2'-(2-acetoxietoxi)-3-*tert*-butil-4-dietilamino[1,1';4',1'']terfenil-3''-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 13b) en 200 mL de una solución al 2% de carbonato de potasio en etanol. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 4 g de 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 66%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 97°C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.06 (t, J=7.0Hz, 6H); 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H); 1.91 (s a, 1H); 2.80 (c, J=7.5Hz, 2H); 3.04 (c, J=7.0Hz, 4H); 3.90 (s a, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.42 (c, J=7.1 Hz, 2H); 7.10 (d, J=8.5Hz, 1H); 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H); 7.37 (dd, J=2.1hz, 8.2Hz, 1H); 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H); 7.57 (dd, J=2.4Hz, 8.5Hz, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H); 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H).

25 **Ejemplo 15 – 3''-*tert*-Butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**a) *3''-*tert*-Butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo*

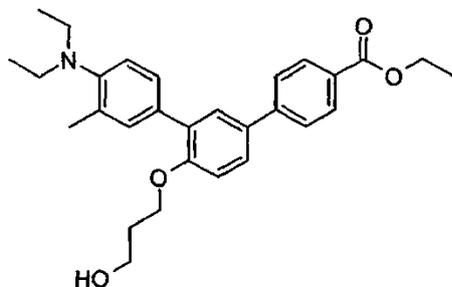
De una forma similar al Ejemplo 14a, haciendo reaccionar 490 mg de 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.9 mmol) obtenido en el Ejemplo 6a con 10 mL de una solución al 2% de carbonato de potasio en etanol, se obtienen 400 mg de 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 82%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 127 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.10 (t, J=7.0Hz, 6H); 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.81 (s a, 1H); 2.90 (s a, 2H);

3.0 (s a, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.40 (c, $J=7.1$ Hz, 2H); 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.35 (dd, $J=2.1$ Hz, 8.2Hz, 1H); 7.56 (dd, $J=2.0$ Hz, 8.1Hz, 1H); 7.62 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.5Hz, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

Ejemplo 16 – 4"-Dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi)-3"-metil[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo

5



a) (4-Bromo-2-metilfenil)dietilamina

10

De una forma similar al Ejemplo 1b, haciendo reaccionar 4.7 g (0.12 mol) de hidruro sódico con 10 g (54 mmol) de 4-bromo-2-metilaniлина, se obtienen 8 g de (4-bromo-2-metilfenil)dietilamina (rendimiento = 62 %) en forma de un aceite amarillo.

b) Ácido 4-dietilamino-3-metilfenilborónico

De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 8 g de (4-bromo-2-metilfenil)dietilamina (33 mmol) con 16 mL de una solución 2.5 M de *n*-butilitio y 11.5 mL (50 mmol) de borato de triisopropilo, se obtienen 7.6 g de ácido 4-dietilamino-3-metilfenilborónico (rendimiento = 100 %) en forma de un aceite denso.

15

c) 4-[3-(*tert*-Butildimetilsilanilo)propoxi]-4'-dietilamino-3''-metil[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo

20

De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 1 g (2 mmol) de 3'-bromo-4'-[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 6b) con 630 mg de ácido 4-dietilamino-3-metilfenilborónico (3 mmol) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 1.1 g de 4-[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propoxi]-4'-dietilamino-3''-metil[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

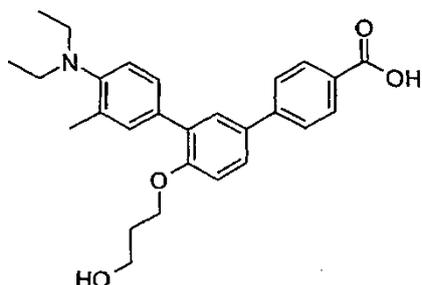
d) 4''-Dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo

25

De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 1.1 g de 4'-[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propoxi]-4''-dietilamino-3''-metil[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo (1.9 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano con 2.3 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M, se obtienen 130 mg de 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxi)propoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 15%).

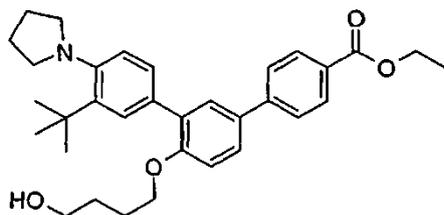
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 6H); 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.05 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 3.05 (c, $J=7.4$ Hz, 4H); 3.78 (c, $J=5.6$ Hz, 2H); 4.19 (t, $J=5.7$ Hz, 2H); 4.42 (c, $J=7.6$ Hz, 2H); 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.35-7.39 (m, 2H); 7.57 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H); 7.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 7.68 (d, $J=6.7$ Hz, 2H); 8.11 (d, $J=6.7$ Hz, 2H).

30

Ejemplo 17 – Ácido 4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3"-metil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

5 De una forma similar al Ejemplo 12a, haciendo reaccionar 130 mg (0.3 mmol) de 4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3"-metil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 15d) con 3 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 60 mg de ácido 4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3"-metil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (rendimiento = 46%, p.f. = 208 °C).

10 **HPLC** Thermo Aquasil C₁₈, 3 micrones, 2 x 150 mm, fase móvil: A (CH₃CN / 0.1 v/v de HCO₂H); B (H₂O / 0.1v/v de HCO₂H), velocidad de flujo: 0.5 mL/minuto. Gradiente: 0 min: 90% de B, 0-20 min: 90-5% de B, 20-30 min: 5% de B; tiempo de retención: 8.95 min, pureza: 92%, MS (ESI) m/z 434.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 18 – 3"-tert-Butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

15 a) 1-(4-Bromo-2-tert-butilfenil)pirrolidina

Se suspenden 5.7 g (0.14 mol) de hidruro sódico en 200 mL de tetrahidrofurano. Se añaden lentamente 10 g (44 mmol) de 4-bromo-2-tert-butilanilina junto con 200 mL de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se vuelve azul, después de 30 minutos, se añaden 13 mL (0.14 mol) de 1,4-dibromobutano y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 13 horas. A continuación, el medio de reacción se vierte sobre solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava posteriormente dos veces con agua, se seca y después se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 6.4 g de 1-(4-bromo-2-tert-butilfenil)pirrolidina (rendimiento = 52%) en forma de un aceite amarillo denso.

20

b) Ácido 3-tert-butil-4-pirrolidinofenilborónico

25 De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 4.7 g (17 mmol) de 1-(4-bromo-2-tert-butilfenil)pirrolidina con 8 mL de una solución 2.5 M de *n*-butilitio y 6 mL (26 mmol) de borato de triisopropilo, se obtienen 2.8 g de ácido 3-tert-butil-4-pirrolidinofenilborónico (rendimiento = 66%).

c) 3"-tert-Butil-4'-hidroxi-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

30 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 1 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (3 mmol) con 1.2 g de ácido 3-tert-butil-4-pirrolidinofenilborónico (4.5 mmol) en presencia de 5 mL de carbonato de potasio 2 M (10 mmol) y 360 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), se obtienen 900 mg de 3"-tert-butil-4'-hidroxi-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 63 %) en forma de un sólido amarillo.

d) 3"-tert-Butil-4'-[4-(tert-butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo

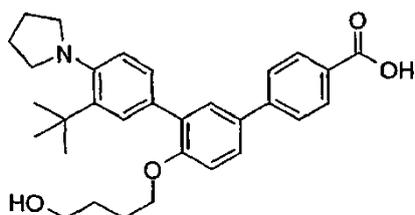
De una forma similar al Ejemplo 2a, haciendo reaccionar 123 mg de 3"-tert-butil-4'-hidroxi-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.27 mmol) con 110 mg (0.34 mmol) de carbonato de cesio y 80 μ L de 1-bromo-4-(tert-butildimetilsilanilo)butano (0.30 mmol), se obtienen 170 mg de 3"-tert-butil-4'-[4-(tert-butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 97%) en forma de un aceite.

e) 3"-tert-Butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 170 mg (0.26 mmol) de 3"-tert-butil-4'-[4-(tert-butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo con 200 μ L de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio, se obtienen 100 mg de 3"-tert-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 71%) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , -400 MHz): 1.43 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); 1.47 (s, 9H); 1.64-1.71 (m, 2H); 1.85-1.96 (m, 2H); 2.10-2.25 (m, 4H); 3.03 (m, 4H); 3.64 (m, 2H); 4.09 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H); 4.41 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.30 (s, 2H); 7.56-7.65 (m, 3H); 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); 8.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H).

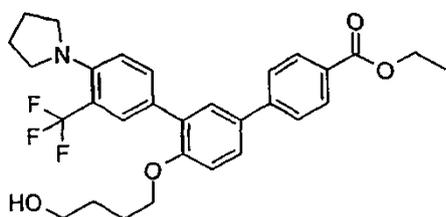
Ejemplo 19 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 100 mg de 3"-tert-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.18 mmol) con 0.3 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 50 mg de ácido 3"-tert-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 56%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 206 °C).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz): 1.42 (s, 9H); 1.51 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.9 (s, 4H); 3.4 (m, 2H); 4 (m, 2H); 7.2 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$); 7.4 (d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$); 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$); 7.55 (s); 7.63 (s, 1H); 7.67 (d, 1H, $J=7.34\text{Hz}$); 7.8 (d, 2H, $J=8.45\text{Hz}$); 7.97 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$).

Ejemplo 20 – 4'-(4-Hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo



a) 1-(4-Bromo-2-trifluorometilfenil)pirrolidina

De una forma similar al Ejemplo 18a, haciendo reaccionar 40 g de 4-bromo-2-trifluorometilfenilamina (0.167 mol) con 16.6 g de hidruro sódico (0.42 mol) y 49.7 mL de 1,4-dibromobutano (0.42 mol), se obtienen 8.5 g de 1-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)pirrolidina (rendimiento = 17%) en forma de un aceite amarillo.

b) *Ácido 4-pirrolidino-3-trifluorometilfenilborónico*

De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 2.3 g (7.9 mmol) de 1-(4-bromo-2-trifluorometilfenil)pirrolidina con 3.8 mL de una solución 2.5 M de *n*-butillitio y 2.7 mL de borato de triisopropilo (12 mmol), se obtienen 2 g de ácido 4-pirrolidino-3-trifluorometilfenilborónico (rendimiento = 100%) en forma de un sólido de color beis.

c) *3'-Bromo-4'-(4-(tert-butildimetilsilanilo)butoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo*

De una forma similar al Ejemplo 2a, haciendo reaccionar 2 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (6 mmol) con 2.4 g (7.5 mmol) de carbonato de cesio y 1.78 mL de 1-bromo-4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butano (6.7 mmol), se obtienen 2.8 g de 3'-bromo-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 97%) en forma de un aceite.

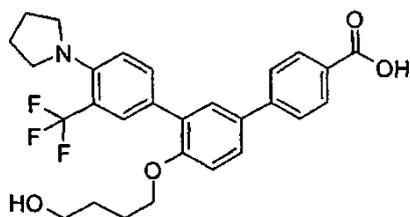
d) *4'-[4-(tert-Butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo*

De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 500 mg de 3'-bromo-4'-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo (1.2 mmol) con 450 mg de ácido 4-pirrolidino-3-trifluorometilfenilborónico (1.7 mmol) en presencia de 1.5 mL de carbonato de potasio 2 M (3 mmol) y 40 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), se obtienen 400 mg de 4'-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 56%) en forma de un aceite incoloro.

e) *4'-(4-Hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo*

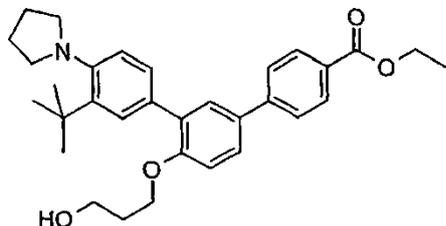
De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 400 mg de 4'-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butoxi]-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.6 mmol) con 0.75 mL de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio, se obtienen 318 mg de 4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 97%) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃ - 400 MHz): 1.43 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.55 (m, 2H); 1.68-1.73 (m, 2H); 1.93 (m, 8H); 3.42 (m, 2H); 4.08 (t, J=6.2Hz, 2H); 4.41 (t, J=7.5Hz, 2H); 4.43 (s a, 1H); 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H); 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H); 7.67-7.73 (m, 3H); 7.85 (d, J=8.2Hz, 2H); 7.87 (s, 1H); 7.99 (d, J=8.2Hz, 2H).

Ejemplo 21 – *Ácido 4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico*

De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 318 mg de 4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo con 6 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 75 mg de ácido 4'-(4-hidroxibutoxi)-4"-pirrolidin-1-il-3"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 25%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 237 °C).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.55 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 1.93 (m, 8H); 3.42 (m, 2H); 4.08 (t, J=6.2Hz, 2H); 4.43 (s a, 1H); 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H); 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H); 7.67-7.73 (m, 3H); 7.85 (d, J=8.2Hz, 2H); 7.87 (s, 1H); 7.99 (d, J=8.2Hz, 2H); 12.9 (s a, 1H).

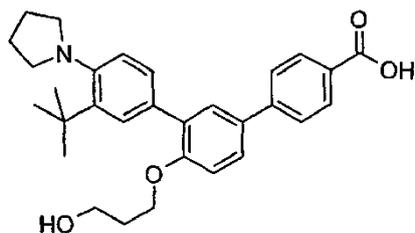
Ejemplo 22 – 3"-tert-Butil-4'-(3-hidroxiopropoxil-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo**a) 3"-tert-Butil-4'-[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**

5 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 500 mg de 3'-bromo-4'-[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 9b (1.2 mmol) con 380 mg de ácido 3-tert-butil-4-pirrolidinofenilborónico (1.5 mmol) obtenido en el Ejemplo 17b en presencia de 1.3 mL de carbonato de potasio 2 M (2.6 mmol) y 35 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), se obtienen 550 mg de 3"-tert-butil-4'-[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 89%) en forma de un aceite amarillo.

b) 3"-tert-Butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

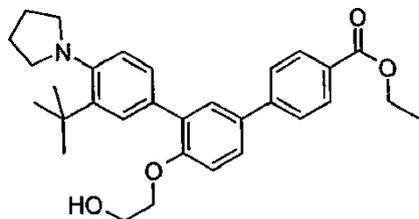
De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 550 mg de 3"-tert-butil-4'-[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.9 mmol) con 1.1 mL de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio, se obtienen 260 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 58%) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃ - 400 MHz): 1.43 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.47 (s, 9H); 2.05 (m, 2H); 2.10-2.25 (m, 4H); 3.03 (m, 4H); 3.81 (m, 2H); 4.17 (t, J=5.7Hz, 2H); 4.41 (t, J=7.5Hz, 2H); 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.30 (s, 2H); 7.56-7.65 (m, 3H); 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H); 8.10 (d, J=8.2Hz, 2H).

20 Ejemplo 23 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']-terfenil-4-carboxílico

De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 260 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.5 mmol) con 5 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 120 mg de ácido 3"-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 48%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 230 °C).

HPLC Waters Atlantis C₁₈, 5 micrones, 2 x 150 mm, fase móvil: A (CH₃CN / 0.1 v/v de HCO₂H); B (H₂O / 0.1 v/v de HCO₂H), velocidad de flujo: 0.5 mL/minuto. Gradiente: 0 min: 90% de B, 0-20 min: 90-5% de B, 20-30 min: 5% de B; tiempo de retención: 13.2 min, pureza: 97.8%, MS (ESI) m/z 474.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 24 – 3''-tert-Butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**a) 4'-(2-Acetoxietoxi)-3''-tert-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**

- 5 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 800 mg de 3'-bromo-4'-(2-acetoxietoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 13a (2 mmol) con 730 mg de ácido 3-tert-butil-4-pirrolidinofenilborónico (2.9 mmol) obtenido en el Ejemplo 18b en presencia de 2.6 mL de carbonato de potasio 2 M (5.2 mmol) y 70 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), se obtienen 500 mg de 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-tert-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 47%) en forma de un aceite amarillo.

10 b) 3''-tert-Butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 14a, haciendo reaccionar 110 mg de 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-tert-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.2 mmol) con 2 mL de una solución 1% de carbonato de potasio en etanol, se obtienen 40 mg de 3''-tert-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 39%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 193 °C).

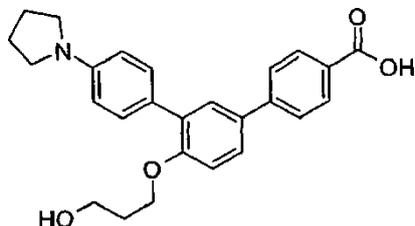
- 15 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.40 (t, 3H); 1.46 (m, 4H); 1.54 (s, 9H); 1.9 (s a, 4H); 3.0 (s a, 3H); 3.9 (s a, 2H); 4.15 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 7.1 (d, J=8.6Hz, 1H); 7.4 (d, J=9.9Hz, 1H); 7.45 (d, J=8.2Hz, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.67 (d, J=7.34Hz, 1H); 7.80 (d, J=8.45Hz, 2H); 7.97 (d, J=8.4Hz, 2H).

Ejemplo 25 – Ácido 3''-tert-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

- 20

- 25 De una forma similar al Ejemplo 6b, haciendo reaccionar 500 mg (0.9 mmol) de 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-tert-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo con 300 mg (8 mmol) de hidróxido de sodio, se obtienen 242 mg de ácido 3''-tert-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 55 %) en forma de un sólido blanco (p.f. = 223 °C).

- 30 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): 1.43 (s, 9H); 1.90 (m, 4H); 3.0 (m, 4H); 3.73 (d, J=4.7Hz, 2H); 4.1 (m, 2H); 4.7 (s, 1H); 7.2 (d, 1H, J=8.6Hz); 7.48 (m, 2H); 7.59 (d, J=1.6Hz, 1H); 7.64 (d, J=1.1Hz, 1H); 7.68 (dd, J=2Hz, 7.8Hz, 1H); 7.82 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H).

Ejemplo 26 – Ácido 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico**a) Ácido 4-pirrolidinofenilborónico**

- 5 De una forma similar al Ejemplo 1 c, haciendo reaccionar 8.6 g (38 mmol) de 4-bromofenil-1-pirrolidina con 18 mL de una solución 2.5 M de n-butillitio y 13 mL de borato de triisopropilo (57 mmol), se obtienen 5 g de ácido 4-pirrolidinofenilborónico (rendimiento = 69%) en forma de un sólido de color beis.

b) 4'-[3-(tert-Butildimetilsilanilo)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil 4-carboxilato de etilo

- 10 De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 520 mg de 3'-bromo-4'-[3-(tert-butildimetilsilanilo)propoxi]bifenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 8b (1 mmol) con 290 mg de 4-ácido pirrolidinofenilborónico (1.5 mmol) en presencia de 1.3 mL de carbonato de potasio 2 M (2.6 mmol) y 35 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), se obtienen 170 mg de 4'-[3-(tert-butildimetilsilanilo)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 30%) en forma de un aceite amarillo.

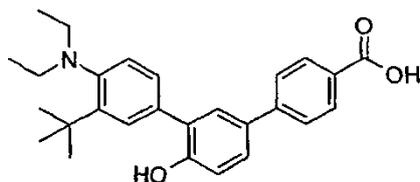
c) 4'-(3-Hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

- 15 De una forma similar al Ejemplo 2b, haciendo reaccionar 170 mg de 4'-[3-(tert-butildimetilsilanilo)propoxi]-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.3 mmol) con 0.4 mL de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio, se obtienen 70 mg de 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 52%) en forma de un aceite amarillo.

d) Ácido 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

- 20 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 70 mg de 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.16 mmol) con 1.6 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 10 mg de ácido 4'-(3-hidroxiopropoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 15%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 195 °C).

- 25 **HPLC** Thermo AquasilC₁₈, 3 micrones, 2 x 150 mm, fase móvil: A (CH₃CN / 0.1 v/v de HCO₂H) B (H₂O / 0.1v/v de HCO₂H), velocidad de flujo: 0.5 mL/minuto. Gradiente: 0 min: 90% de B, 0-20 min: 90-5% de B, 20-30 min: 5% de B; tiempo de retención: 14.77 min, pureza: 93%, MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 27 – Ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

- 30 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 300 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 1d (0.67 mmol) con 7 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 236 mg de ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

(rendimiento = 84%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 190 °C).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz): 1.06 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H); 1.46 (s, 9H); 2.84 (s a, 2H); 2.94 (bs, 2H); 7.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H); 7.31-7.47 (m, 2H); 7.54-7.62 (m, 3H); 7.78 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H); 7.97 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H); 9.82 (s, 1H); 12.90 (s a, 1H).

5 **Ejemplo 28 – 4"-Dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**



a) (4-Bromo-2-trifluorometilfenil)dietilamina

De una forma similar al Ejemplo 1 b, haciendo reaccionar 10 g de 4-bromo-2-trifluorometilfenilamina (41 mmol) con 5 g (125 mmol) de hidruro sódico al 60% y 10 mL (125 mmol) de yoduro de etilo, se obtienen 7 g de (4-bromo-2-trifluorometilfenil)dietilamina (rendimiento = 60%) en forma de un aceite amarillo.

b) Ácido 4-dietilamino-3-trifluorometilfenilborónico

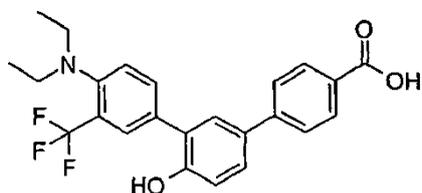
De una forma similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 5 g de (4-bromo-2-trifluorometilfenil)dietilamina con 8.1 mL de una solución 2.5 M de *n*-butillitio y 5.8 mL de borato de triisopropilo, se obtienen 4.3 g de ácido 4-dietilamino-3-trifluorometilfenilborónico (rendimiento = 100%) en forma de un aceite naranja denso.

c) 4"-Dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 1d, haciendo reaccionar 3.5 g de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (10.9 mmol) con 4.3 g de ácido 4-dietilamino-3-trifluorometilfenilborónico (16.4 mmol) en presencia de 14.3 mL de solución 2 M de carbonato de potasio (28.5 mmol) y 380 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.3 mmol), se obtienen 1.4 g de 4"-dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 28%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 170 °C).

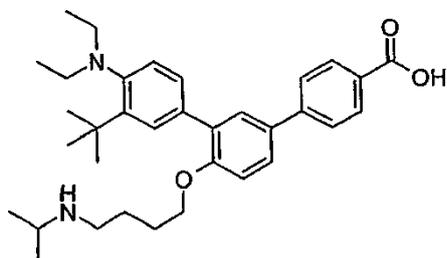
$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz): 0.97 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H); 1.44 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H); 2.98 (c, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H); 5.49 (s, 1H); 7.09 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.69 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H); 7.81 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H); 7.93 (m, 2H); 7.97 d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H).

25 **Ejemplo 29 – Ácido 4"-dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico**



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 200 mg de 4"-dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.44 mmol) con 4 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 100 mg de ácido 4"-dietilamino-4'-hidroxi-3"-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 50%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 195 °C).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO, 400 MHz): 0.97 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H); 2.98 (c, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H); 7.09 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.69 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H); 7.81 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H); 7.93 (m, 2H); 7.97 d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H); 10.05 (s, 1H); 12.90 (s a, 1H).

Ejemplo 30 – Ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico

5 a) 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-oxobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

20 mL de diclorometano introducidos en un matraz de tres bocas se enfrían hasta -78 °C y se añaden 0.3 mL de cloruro de oxalilo, seguidos de 0.54 mL de sulfóxido de dimetilo diluidos en 4 mL de diclorometano. El medio de reacción se agita a -78 °C durante 30 minutos. Se añaden 900 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-hidroxiobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 2b (1.7 mmol) disueltos en 55 mL de diclorometano en presencia de 1 equivalente de trietilamina. El medio de reacción se agita a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 12 horas.

La reacción se detiene añadiendo 100 mL de cloruro de amonio saturado y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 720 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-oxobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 78%) en forma de un aceite amarillo.

b) 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

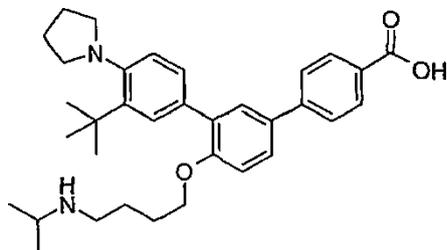
Se disuelven 720 mg del aldehído 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-oxobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (1.3 mmol) en 15 mL de metanol en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 0.6 mL de isopropilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. Posteriormente, se añaden 94 mg de cianoborohidruro sódico al medio de reacción con agitación. El medio se agita durante 3 días. La reacción se detiene añadiendo 5 mL de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo precipita en 8 mL de heptano y se filtra a través de un filtro sinterizado. Se obtienen 178 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 24%) en forma de un sólido blanco.

c) Ácido 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 190 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.3 mmol) con 0.5 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 45 mg de ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 25%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1.11 (t, 6H); 1.26 (d, 6H); 1.52 (s, 9H); 1.84 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.98 (s, 4H); 3.2 (m, 1H); 3.3 (m, 2H); 4.13 (t, 2H); 7.19 (d, J=8.54Hz, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.65 (s, 2H); 7.72 (d, J=8.36Hz, 2H); 8.08 (d, J=8.35Hz, 2H).

35

Ejemplo 31 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4"-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico**a) 3''-tert-Butil-4'-(4-oxobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**

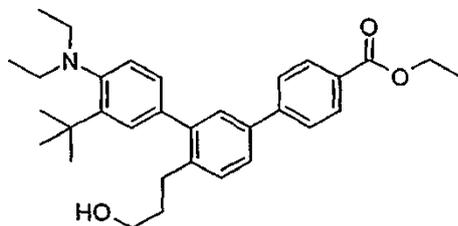
- 5 De una forma similar al Ejemplo 30a, haciendo reaccionar 900 mg de 3''-tert-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 18e con 0.3 mL de cloruro de oxalilo, 0.54 mL de DMSO y 0.25 mL de trietilamina, se obtienen 700 mg de 3''-tert-butil-4'-(4-oxobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 78%) en forma de un aceite amarillo.

b) 3''-tert-Butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

- 10 De una forma similar al Ejemplo 30b, haciendo reaccionar 700 g de 3''-tert-butil-4'-(4-oxobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo con 0.6 mL de isopropilamina y 94 mg de cianoborohidruro sódico, se obtienen 228 mg de 3''-tert-butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 24%) en forma de un sólido blanco.

c) Ácido 3''-tert-Butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

- 15 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 190 mg de 3''-tert-butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.3 mmol) con 2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 45 mg de ácido 3''-tert-butil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 25%) en forma de un sólido blanco.
- 20 **HPLC** Waters Atlantis C₁₈, 5 micrones, 2 x 150 mm, fase móvil: A (CH₃CN / 0.05 v/v de CF₃CO₂H); B (H₂O / 0.05v/v de CF₃CO₂H), velocidad de flujo: 1 mL/minuto. Gradiente: 0 min: 90% de B, 0-20 min: 90-10% de B, 20-30 min: 10% de B; tiempo de retención: 17.5 min, pureza: 98%, MS (ESI) m/z 541.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 32 – 3''-tert-Butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

25

a) 3''-tert-Butil-4''-dietilamino-4'-trifluorometanosulfonilo[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

- 30 Se disuelven 1.1 g de 3''-tert-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxipropil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 1d (2.5 mmol) a temperatura ambiente en 22.4 mL de diclorometano y la temperatura del medio de reacción se reduce posteriormente hasta 0 °C; se añaden 112 mg de dimetilaminopiridina, seguidos de 0.88 mL de trietilamina (6 mmol) y se añaden 0.5 mL de anhídrido triflico (3 mmol) gota a gota. La temperatura se incrementa hasta temperatura ambiente y el medio de reacción se agita durante 20 minutos. La reacción se detiene añadiendo 30 mL de agua y después se extrae con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 60 mL de agua y

después se secan con sulfato de sodio. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano). Se obtienen 1.2 g de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-trifluorometanosulfoniloxi[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 79%).

b) 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-vinil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

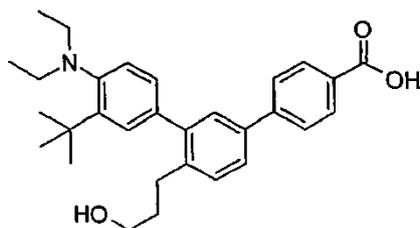
- 5 Se disuelven 1.2 g de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-trifluorometanosulfoniloxi[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo (2 mmol) a temperatura ambiente en 23 mL de dimetilformamida, y a continuación se añaden 250 mg de LiCl (6 mmol) y 0.74 mL de aliltributylestaño (2.4 mmol). El medio de reacción se calienta y, a 40 °C, se añaden 70 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.1 mmol) y el medio de reacción se calienta hasta 120 °C y se agita durante 20 minutos. La reacción se detiene añadiendo 30 mL de agua y después se extrae con 30 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 80 mL de agua y después se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano). Se obtienen 940 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-vinil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 100%).

c) 3"-*tert*-Butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

- 15 Se disuelven 8 g de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-vinil[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (17 mmol) en 400 mL de THF con agitación y, en condiciones frías (baño de hielo), se añaden 6.2 g de 9 borabicyclo[3.3.1]nonano (51 mmol) y se retira el baño de hielo para incrementar la temperatura del medio de reacción hasta temperatura ambiente, momento en el que el medio de reacción se agita durante 1 hora y 30 minutos. La temperatura del medio de reacción se vuelve a reducir hasta 0 °C, se añaden 52.8 mL de NaOH (53 mmol) en porciones y el medio se agita durante 10 minutos a 0 °C; a continuación, se añaden 37.3 mL de H₂O₂ (426 mmol) gota a gota y el medio de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y después se agita durante 2 horas y 30 minutos. La reacción se detiene añadiendo 500 mL de agua helada y después se extrae con 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 1 L de agua y después se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 6.4 g de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 75%).

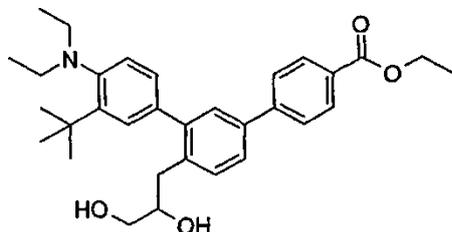
- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.13 (t, 6H); 1.44 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.50 (s, 9H); 1.75-1.78 (m, 2H), 2.76 (t, 2H); 2.88 (s a, 2H); 2.97 (s a, 2H); 3.51-3.56 (m, 2H); 4.41 (c, J=7.5Hz, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.32 (d, J=8Hz, 1H); 7.38-7.42 (m, 2H); 7.55-7.61 (m, 2H); 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H); 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H). 1.09 (t, 6H); 1.5 (s, 9H); 1.7 (m, 2H), 2.75 (t, 2H); 2.90-2.99 (m, 4H); 3.5 (t, 2H); 7.19 (d, 1H, J=7.0Hz); 7.31 (d, 1H, J=8Hz); 7.42 (d, 2H, J=8Hz); 7.56 (s, 2H); 7.76 (d, 2H, J=8.4Hz); 8.17 (d, 2H, J=8.4Hz).

Ejemplo 33 – Ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

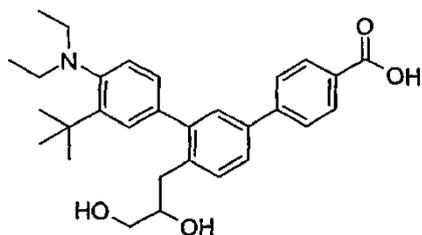


- 35 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 70 mg de 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.14 mmol) con 0.2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 64 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 94%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 95 °C).

- 40 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.09 (t, 6H); 1.5 (s, 9H); 1.7 (m, 2H), 2.75 (t, 2H); 2.90-2.99 (m, 4H); 3.5 (t, 2H); 7.19 (d, 1H, J=7.0Hz); 7.31 (d, 1H, J=8Hz); 7.42 (d, 2H, J=8Hz); 7.56 (s, 2H); 7.76 (d, 2H, J=8.4Hz); 8.17 (d, 2H, J=8.4Hz).

Ejemplo 34 – 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

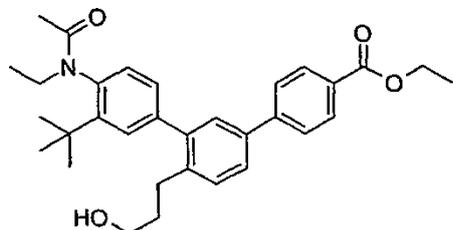
- 5 Se disuelven 150 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-vinil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 32b en 10 mL de diclorometano en una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 45 mg de *N*-metilmorfolina al medio de reacción, a continuación se añaden 0.5 mL de una solución comercial al 2.5% de tetraóxido de osmio en agua gota a gota y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, la
- 10 reacción se detiene añadiendo 10 mL de agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se filtra a través de un filtro sinterizado. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 20 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.
- 15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.12 (t, 6H); 1.43 (t, *J*=7.5Hz, 3H); 1.57 (s, 9H); 2.87 (t, 2H); 2.9 (s a, 2H); 2.97 (s a, 2H); 3.33-3.52 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 4.42 (c, *J*=7.5Hz, 2H); 7.18 (d, 1H, *J*=8.0Hz); 7.31 (d, *J*=8.0Hz, 1H); 7.39 (d, *J*=2Hz, 1H); 7.47 (d, *J*=7.8Hz); 7.57-7.60 (m, 2H); 7.71 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 8.12 (d, *J*=8.4Hz, 2H).

Ejemplo 35 – Ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

- 20 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 70 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.14 mmol) con 0.2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 58 mg de ácido 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 86%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 130 °C).
- 25

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.09 (t, 6H); 1.49 (s, 9H); 2.83 (t, 2H); 2.92 (m, 4H); 3.33-3.52 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 7.18 (d, *J*=7.9Hz, 1H); 7.31 (d, *J*=8Hz, 1H); 7.42 (d, *J*=8Hz, 2H); 7.56 (s, 2H); 7.76 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 8.17 (d, *J*=8.4Hz, 2H).

30

Ejemplo 36 – 4''-(Acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**a) 4''-(Acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-trifluorometanosulfoniloxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**

- 5 De una forma similar al Ejemplo 32a, haciendo reaccionar 7 g (58.5 mmol) de 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-hidroxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 4d con 3.85 g (38 mmol, 5.3 mL) de trietilamina y 0.70 g (5.7 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 5.16 g (18 mmol, 3.1 mL) de anhídrido triflico, se obtienen 2.56 g de 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-trifluorometanosulfoniloxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 28%) en forma de un aceite amarillo.

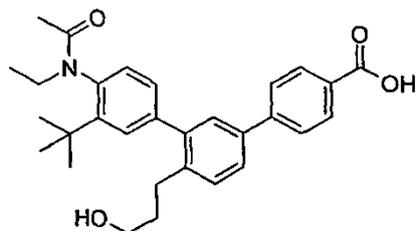
10 b) 4''-(Acetiletilamino)-4'-alil-3''-tert-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

- De una forma similar al Ejemplo 32b, haciendo reaccionar 2.5 g (4.3 mmol) de 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-trifluorometanosulfoniloxi[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo con 540 mg (12.7 mmol) de cloruro de litio y 1.66 g (5.0 mmol) de aliltributilestaño y 148 mg (0.2 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 1.67 g de 4''-(acetiletilamino)-4'-alil-3''-tert-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 80%) en forma de un aceite amarillo.
- 15

c) 4''-(Acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

- De una forma similar al Ejemplo 32c, haciendo reaccionar 0.2 g (0.41 mmol) de 4''-(acetiletilamino)-4'-alil-3''-tert-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo con 150 mg (1.24 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano y, a continuación, se añaden 1.25 mL (1.28 mmol) de solución 1 N de hidróxido de sodio y 1 g (10.3 mmol) de peróxido de hidrógeno, se obtienen 205 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 100%) en forma de un aceite incoloro.
- 20

- ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.46 (t, 3H); 1.78 (m, 2H); 1.88 (s, 3H); 2.76 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.94 (m, 1H); 3.57 (t, J=6.4 Hz, 2H); 4.43 (t, J=7.2 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.23 (dd, J₁=2 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H); 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.62 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H); 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H); 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H).
- 25

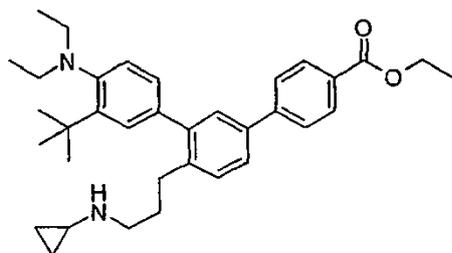
Ejemplo 37 – Ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

- 30 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 200 mg de 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.4 mmol) con 1 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 45 mg de ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-tert-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 23%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 209 °C).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.78 (m, 2H); 1.88 (s, 3H); 2.75 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.94 (m, 1H); 3.56 (t, J=6.4 Hz, 2H); 4.45 (m, 1H); 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.23 (dd, J₁=2Hz, J₂=8.0 Hz, 1H); 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.62 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H); 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H); 8.18 (d, J=8.4 Hz, 2H).

5

Ejemplo 38 – 3"-tert-Butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo



a) 4'-(3-Bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

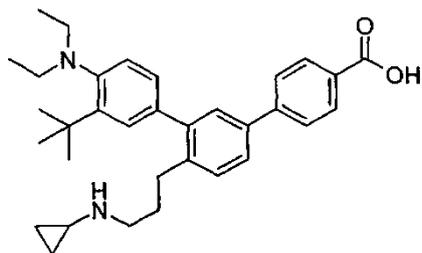
10 Se disolvieron 6.4 g de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 32c (13 mmol) en 128 mL de éter dietílico. La disolución se llevó a cabo en condiciones frías (0 °C), y después se añadieron 11.4mL de trietilfosfina (26 mmol) seguidos de una solución de 8.5 g de tetrabromuro de carbono (26 mmol) disueltos en 10 volúmenes de Et₂O añadida gota a gota. El medio de reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos, y después durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 mL de agua y después se extrae con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 400 mL de agua y después se secan con sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica posteriormente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 6 g de 4'-(3-bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 83%) en forma de un aceite marrón denso.

20 b) 3"-tert-Butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

Se disuelven 600 mg de 4'-(3-bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) en 12 mL de etanol a temperatura ambiente y a continuación se añaden 0.76 mL de ciclopropilamina (11 mmol). El medio se calienta a reflujo y se agita durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 95/5 de diclorometano/metanol). Se obtienen 300 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 53%).

30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.66 (d, J=6.7Hz, 2H); 0.95 (d, J=7.3Hz, 2H); 1.12 (t, J=7.2Hz, 6H); 1.43 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.49 (s, 9H); 2.01-2.08 (m, 2H); 2.30-2.34 (m, 1H); 2.76 (t, J=7.7Hz, 2H); 2.83 (t, J=7.7Hz, 2H); 2.90 (s a, 2H); 2.98 (s a, 2H); 4.42 (c, J=7.5Hz, 2H); 7.16 (m, 1H); 7.28-7.34 (m, 2H); 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.52-7.56 (m, 2H); 7.68 (dd, J₁=1.9Hz, J₂=6.8Hz, 2H); 8.10 (d, J₁=1.9Hz, J₂=6.8Hz, 2H).

Ejemplo 39 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

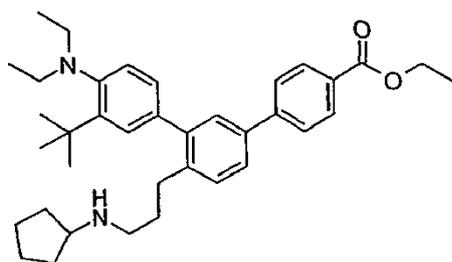


35

De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 300 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.57 mmol) con 2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 50 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 18%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 189 °C).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 0.62 (m, 2H); 0.72 (m, 2H); 1.14 (t, *J*=7.17 Hz, 6H); 1.52 (s, 9H); 1.83 (m, 2H); 2.42 (m, 1H); 2.81 (m, 4H); 2.92 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 7.22 (dd, *J*₁=2.01 Hz, *J*₂=8.04Hz, 1 H); 7.24 - 7.44 (m, 3H); 7.49 (s, 1H); 7.61-7.67 (m, 3H); 8.03 (d, *J*=8.39 Hz, 2H).

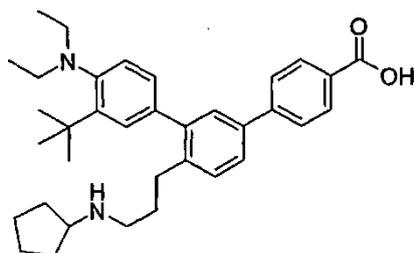
Ejemplo 40 – 3"-*tert*-Butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo



De una forma similar al Ejemplo 38b, haciendo reaccionar 600 mg de 4'-(3-bromopropil)-3"-*tert*-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) con 1.1 mL de ciclopentilamina (11 mmol), se obtienen 560 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 93%) en forma de un aceite de color naranja.

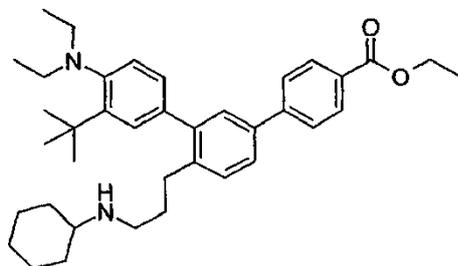
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.14 (t, *J*=8.2Hz, 6H); 1.46 (t, *J*=7.5Hz, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.52-1.54 m, 2H); 1.75 -1.81 (m, 2H); 1.91-1.98 (m, 2H); 2.07-2.13 (m, 2H); 2.73 (t, *J*=8.2Hz, 4H); 2.94 (s a, 2H); 3.0 (s a, 2H); 3.20 (m, 1H); 4.41 (c, *J*=7.5Hz, 2H); 5.2 (s a, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.29-7.32 (m, 2H); 7.44 (d, *J*=8.0Hz, 1H); 7.51-7.55 (m, 2H); 7.67 (dd, *J*₁=1.8Hz, *J*₂=6.7Hz, 2H); 8.09 (d, *J*₁=1.8Hz, *J*₂=6.7Hz, 2H).

Ejemplo 41 – Ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 300 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.57 mmol) con 2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 300 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopentilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 56%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 255 °C).

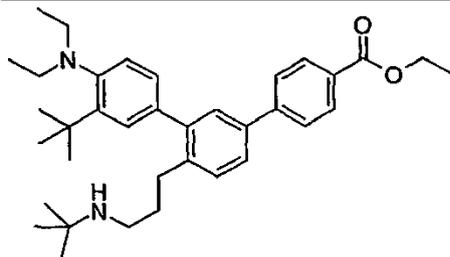
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 1.14 (t, *J*=7.18Hz, 6H); 1.52 (s, 9H); 1.45 -1.95 (m, 8H); 2.03 (m, 2H); 2.82 (t, *J*=8.06Hz, 4H); 2.94 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 7.24 (d, *J*=2.08Hz, 2H); 7.40 (m, 2H); 7.49 (d, *J*=1.94Hz, 1H); 7.62 (m, 3 H); 8.0 (d, *J*=8.4Hz, 2H).

Ejemplo 42 – 3"-tert-Butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

- 5 De una forma similar al Ejemplo 38b, haciendo reaccionar 600 mg de 4'-(3-bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) con 1.25 mL de ciclohexilamina (11 mmol), se obtienen 620 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 100%) en forma de un aceite de color naranja.
- 10 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.12 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 6H); 1.46 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.52-1.54 (m, 2H); 1.71 -1.81 (m, 4H); 1.91-1.98 (m, 2H); 2.00-2.05 (m, 2H); 2.71 (m, 4H); 2.90 (s a, 2H); 2.90 (m, 1H); 2.97 (s a, 2H); 3.20 (m, 1H); 4.2 (s a, 1H); 4.41 (c, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.28-7.33 (m, 2H); 7.45 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 7.52-7.56 (m, 2H); 7.67 (dd, $J_1=1.8\text{Hz}$, $J_2=6.7\text{Hz}$, 2H); 8.10 (dd, $J_1=1.8\text{Hz}$, $J_2=6.7\text{Hz}$, 2H).

Ejemplo 43 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

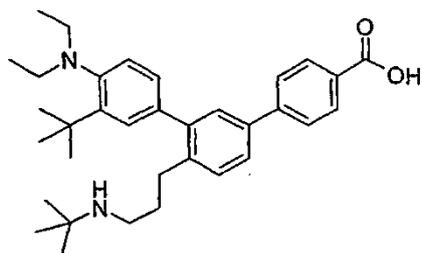
- 15
-
- De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 600 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.2 mmol) con 3 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 400 mg de ácido 3"-tert-butil-4'-(3-ciclohexilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 56%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 253 °C).
- 20 $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1.13 (t, $J=7.13\text{Hz}$, 6H); 1.52 (s, 9H); 1.58 - 1.93 (m, 12H); 2.45 (m, 1H); 2.52 (t, $J=7.66\text{Hz}$, 2H); 2.73 (t, $J=7.67\text{Hz}$, 2H); 2.52 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 7.22 (dd, $J_1=2.02\text{Hz}$, $J_2=7.98\text{Hz}$, 1H); 7.39 (m, 3H); 7.47 (d, $J=1.90\text{Hz}$, 1H); 7.61 (m, 3H); 8.02 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 2H).
- 25

Ejemplo 44 – 3"-tert-butil-4'-(3-tert-butilaminopropil)-4"-dietilamino-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 38b, haciendo reaccionar 600 mg de 4'-(3-bromopropil)-3"-*tert*-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) con 1.06 mL de *tert*-butilamina (11 mmol), se obtienen 500 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 92%) en forma de un aceite de color naranja.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.12 (t, *J*=7.2Hz, 6H); 1.43 (t, *J*=7.5Hz, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.48 (s, 9H); 2.37-2.41 (m, 2H); 2.68-2.74 (m, 4H); 2.85 (s a, 2H); 2.95 (s a, 2H); 4.40 (c, *J*=7.5Hz, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.28-7.31 (m, 2H); 7.44 (d, *J*=8.0Hz, 1H); 7.50-7.53 (m, 2H); 7.63 (d, *J*=6.8Hz, 2H); 8.07 (d, *J*=6.8Hz, 2H); 8.88 (s a, 1H).

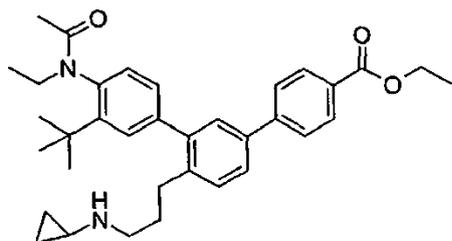
10 **Ejemplo 45 – Ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico**



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 480 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.8 mmol) con 3 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 250 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-*tert*-butilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 55%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 273 °C).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.10 (t, *J*=7.2Hz, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.46 (s, 9H); 2.31 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 2.97 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.21 (d, *J*=8.0Hz, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.42-7.47 (m, 3H); 7.94 (d, *J*=8.0Hz, 2H); 9.28 (s a, 1H).

20 **Ejemplo 46 – 4"-(acetiletilamino)-3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilamino-propil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo**



25 a) 4"-(Acetiletilamino)-4'-(3-bromopropil)-3"-*tert*-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 38a, haciendo reaccionar 450 mg de 4"-(acetiletilamino)-3"-*tert*-butil-4'-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.9 mmol) con 665 mg (1.8 mmol, 0.80 mL) de trioctilfosfina y 600 mg (1.80 mmol) de tetrabromuro de carbono, se obtienen 500 mg de 4"-(acetiletilamino)-4'-(3-bromopropil)-3"-*tert*-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 98%) en forma de un aceite naranja.

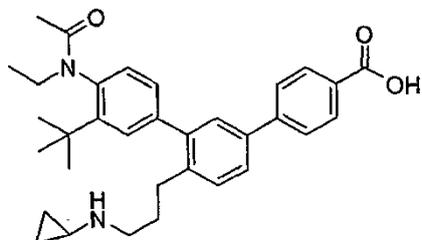
b) 4"-(Acetiletilamino)-3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo

De una forma similar al Ejemplo 38b, haciendo reaccionar 490 mg de 4"-(acetiletilamino)-4'-(3-bromopropil)-3"-*tert*-butil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (0.87 mmol) con 0.6 mL de ciclopropilamina (9 mmol), se obtienen 270 mg de 4"-(acetiletilamino)-3"-*tert*-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 57%) en forma de un aceite de color naranja.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.73 (m, 4H); 1.27 (t, J=6.8Hz, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.44 (t, 3H); 1.87 (s, 3H); 1.89 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.73 (t, J=8.0Hz, 2H); 2.86 (t, J=8.0Hz, 2H); 2.97 (m, 1H); 3.89 (m, 2H); 4.42 (c, J=7.4Hz, 2H); 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.50-7.53 (m, 3H); 7.58-7.62 (m, 1H); 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H); 8.11 (d, J=8.0Hz, 2H).

Ejemplo 47 – Ácido 4"-(acetiletilamino)-3"-tert-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico

5

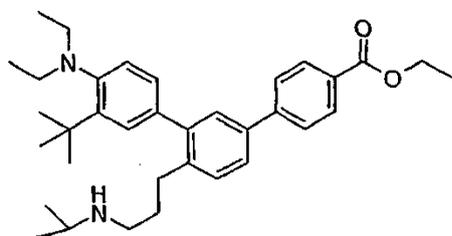


10 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 260 mg de 4"-(acetiletilamino)-3"-tert-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.48 mmol) con 2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 100 mg de ácido 4"-(acetiletilamino)-3"-tert-butil-4'-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 41%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 190 °C).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0.73 (m, 4H); 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.87 (s, 3H); 1.89 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.73 (t, J=8.0Hz, 2H); 2.86 (t, J=8.0Hz, 2H); 2.97 (m, 1H); 4.34 (m, 1H); 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H); 2.58 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.0Hz, 1H); 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.49 (d, J=2.0Hz, 1H); 7.51 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.0Hz, 1H); 7.58-7.62 (m, 3H); 8.00 (d, J=8.0Hz, 2H).

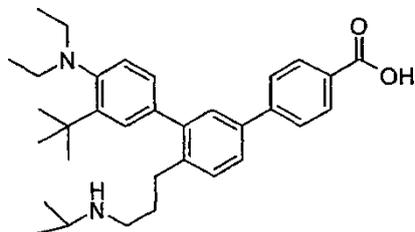
Ejemplo 48 – 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-(3-isopropilaminopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

20

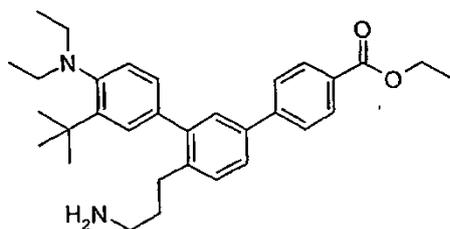


25 De una forma similar al Ejemplo 38b, haciendo reaccionar 600 mg de 4'-(3-bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) con 0.93 mL de isopropilamina (11 mmol), se obtienen 353 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-isopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 57%) en forma de un sólido blanco.

30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1.16 (t, J=7.2Hz, 6H); 1.37 (d, J=6.8Hz, 6H); 1.42 (t, 3H); 1.48 (s, 9H); 2.20-2.25 (m, 2H); 2.75-2.79 (m, 4H); 2.93 (s a, 2H); 3.00 (s a, 2H); 3.28 (m, 1H); 4.41 (c, J=7.5Hz, 2H); 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H); 7.30 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=8.3Hz, 2H); 7.44-7.55 (m, 3H); 7.65 (d, J=8.0Hz, 2H); 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H); 8.98 (s a, 1H).

Ejemplo 49 – Ácido 3"-tert-butil-4'-(3-isopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxílico

- 5 De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 350 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-isopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (0.67 mmol) con 2 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 200 mg de ácido 3"-tert-butil-4'-(3-isopropilaminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 59%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 253 °C).
- 10 $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 1.62 (s, 9H); 1.97 (m, 2H); 2.74 (m, 1H); 2.89-2.96 (m, 4H); 3.02 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 7.35 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, 1H); 7.49-7.51 (m, 2H); 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 7.75 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H); 8.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

Ejemplo 50 – 3"-tert-Butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]-terfenil-4-carboxilato de etilo

- 15 a) 3"-tert-Butil-4"-dietilamino-4'-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)propil]-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

En un matraz de tres bocas de 50 mL en una atmósfera de nitrógeno, dotado de un agitador magnético, se introducen 1.0 g (1.82 mmol) de 4'-(3-bromopropil)-3"-tert-butil-4"-dietilamino-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo, 294 mg (2 mmol) de isindol-1,3-diona y 276 mg de carbonato de potasio (2 mmol) en 20 mL de dimetilformamida. El medio de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas y después se vierte primero sobre agua y se acidifica ligeramente con una solución 1 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evaporan para obtener un aceite marrón. Este aceite se purifica mediante cromatografía en sílice (eluyente: 80/20 de heptano/acetato de etilo) para obtener 950 mg de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)propil]-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 86%) en forma de un aceite incoloro.

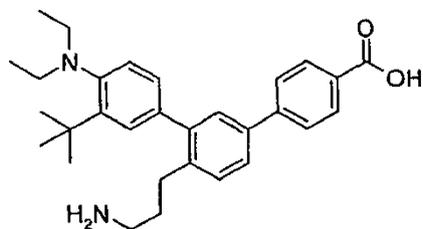
b) 3"-tert-Butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo

En un matraz de tres bocas de 50 mL en una atmósfera de nitrógeno, dotado de un agitador magnético, se introducen 900 mg (1.46 mmol) de 3"-tert-butil-4"-dietilamino-4'-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)propil]-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo y 292 mg (5.8 mmol) de hidrazina hidratada en 20 mL de etanol. El medio de reacción se calienta a la temperatura de reflujo del etanol durante 20 horas y después se filtra; el filtrado obtenido se evapora y después se purifica directamente en una columna de sílice (eluyente: 94/6 de diclorometano/metanol) para obtener, después de evaporar las fracciones más puras, 545 mg de 3"-tert-butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (rendimiento = 77%) en forma de un aceite incoloro.

- 35 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); 1.43 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); 1.50 (s, 9H); 1.63-1.69 (m, 2H); 2.61 (t,

$J=6.9\text{Hz}$, 2H); 2.70 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H); 2.90 (s a, 2H); 2.95 (s a, 2H); 4.42 (c, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.18 (m, 1H); 7.28-7.32 (m, 1H); 7.38 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 7.40 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H); 7.55-7.59 (m, 2H); 7.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H); 8.11 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H).

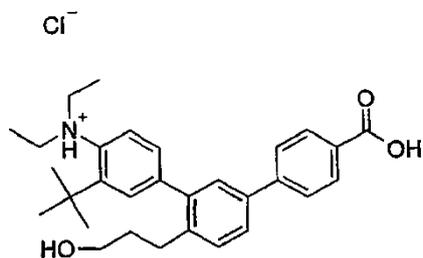
Ejemplo 51 – Ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico



De una forma similar al Ejemplo 3, haciendo reaccionar 545 mg de 3"-*tert*-butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxilato de etilo (1.1 mmol) con 4 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, se obtienen 282 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4'-(3-aminopropil)-4"-dietilamino[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 55%) en forma de un sólido blanco (p.f. = 272 °C).

$^1\text{H RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \epsilon\text{CD}_3\text{COOD}$, 400 MHz): 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); 1.47 (s, 9H); 1.91 (m, 2H); 2.72 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 2.84 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H); 2.92 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 7.14 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.31 (m, 2H); 7.38 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H); 7.52-7.56 (m, 2H); 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H); 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

15 **Ejemplo 52 – Clorhidrato de [3"-*tert*-butil-4-carboxi-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4"-il]dietilamina**



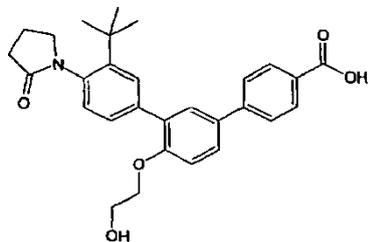
Se disuelven 0.7 g de ácido 3"-*tert*-butil-4"-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4-carboxílico (1.5 mmol, 1 eq) obtenido en el Ejemplo 33 a temperatura ambiente en 7 mL de Et₂O (10 vol) y 7 mL de etanol, y a continuación se añaden 0.14 mL de HCl (1.6 mmol, 1.1 eq).

Posteriormente, la mezcla de reacción se agita durante 5 horas.

Se lleva a cabo la cristalización en THF.

Se obtienen 0.3 g de clorhidrato de [3"-*tert*-butil-4-carboxi-4'-(3-hidroxiopropil)-[1,1';3',1"]terfenil-4"-il]dietilamina (rendimiento = 41%), (p.f. = 164-166 °C).

$^1\text{H RMN}$ (Metanol, 400 MHz): 1.36 (m, 6H); 1.61 (s, 9H); 1.72 (m, 2H); 1.68 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 3.47 (t, 6.3 Hz, 2H); 3.74 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 7.50 (d, 8.04 Hz, 1H); 7.53 (d, 1.30 Hz, 1H); 7.58 (d, 7.8 Hz, 1H); 7.70 (m, 5.52 Hz, 2H); 7.76 (d, 8.2 Hz, 2H); 7.81 (d, 1H); 8.10 (d, 8.2 Hz, 2H).

Ejemplo 53 – Ácido 3''-tert-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico**a) N-(2-tert-Butil-4-bromofenil)-4-clorobutanamida**

- 5 Se disuelven 20 g (0.0877 mol; 1 eq.) de 2-tert-butil-4-bromoanilina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 a)) en 100 mL de diclorometano a aproximadamente 0 °C. Se añaden 13 mL (0.0921 mol; 1.05 eq.) de trietilamina, seguidos, después de 15 minutos, de 10.5 mL (0.0921 mol; 1.05 eq.) de cloruro de 4-clorobutanoilo.
- 10 Al final de la adición, el medio de reacción se deja calendar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora y 30 minutos. Se añaden 70 mL de H₂O y después el medio de reacción se deja reposar. La fase acuosa se reextrae con diclorometano y las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con 1M NaHCO₃ acuoso y después con H₂O.
- La fase orgánica resultante se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en un rotavapor. Se obtiene un polvo naranja cristalino (m = 31 g), que, tras recrystalizar en un medio de heptano/acetato de etilo, proporciona 24 g de N-(2-tert-butil-4-bromofenil)-4-clorobutanamida (rendimiento = 82%).

b) 1-(-2-tert-Butil-4-bromofenil)pirrolidin-2-ona

- Se suspenden 24 g (0.0721 mol; 1 eq.) de N-(2-tert-butil-4-bromofenil)-4-clorobutanamida (obtenida en el paso a)) en 170 mL de etanol absoluto.
- 20 Esta suspensión se enfría hasta aproximadamente 0 °C y se añaden lentamente 60 mL (0.155 mol; 2.2 eq.) de etóxido de sodio como una solución al 21% p/p en etanol. En ese momento el medio de reacción es de color parduzco; se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añaden 200 mL de H₂O y la mezcla se extrae con heptano/acetato de etilo y se lava con H₂O hasta que la fase acuosa sea neutra. La fase orgánica se concentra en un rotavapor: se aíslan 20 g de un polvo naranja cristalino y se recrystaliza en 200 mL de éter diisopropílico. Por último, se obtienen 16 g de 1-(-2-tert-butil-4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (rendimiento = 75%).

c) 1-[2-tert-Butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona

- 30 Se suspenden 6.5 g (0.022 mol; 1 eq.) de 1-(-2-tert-butil-4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (obtenida en el paso b)), 5.85 g (0.023 mol; 1.05 eq.) de bis(pinacolato)diborano y 6.46 g (0.066 mol; 3 eq.) de acetato de potasio en 50 mL de dimetilformamida. Después de burbujear nitrógeno en el medio de reacción durante 15 minutos, se añaden 540 mg (0.66 mmol; 0.03 eq.) de catalizador (PdCl₂(dppf)) y después el medio se calienta a 90 °C hasta el final de la reacción.
- 35 El medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un filtro sinterizado lleno de Celite; la masa retenida en el filtro se lava minuciosamente con acetato de etilo y se añade H₂O al filtrado, el cual se deja reposar después. A continuación, la fase orgánica obtenida se concentra en un rotavapor para obtener un residuo, que se purifica mediante cromatografía en sílice.
- Se aíslan 5.7 g de 1-[2-tert-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona en forma de un polvo blanco (rendimiento = 75%).

d) [3'-Bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-benzoato de etilo

- 40 Se suspenden 70 g (0.218 mol; 1 eq.) de [3'-bromo-4'-hidroxi]bifenil-4-benzoato de etilo con 45.2 g (0.327 mol; 1.5 eq.) de carbonato de potasio en 700 mL de cetona etil metílica. Se añaden 39 mL (0.545 mol; 2.5 eq.) de 2-bromoetanol en una única porción y esta suspensión se calienta a reflujo. El medio de reacción se mantiene en estas condiciones durante 14 horas y después se enfría hasta temperatura ambiente.
- 45 El medio de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se añade a acetato de etilo, se lavó con H₂O y se concentra de nuevo. Se obtienen 90 g de un polvo. Este producto se recrystaliza en heptano/acetato de etilo para obtener 65 g de [3'-bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-benzoato de etilo, después de secar, en forma de un polvo blanco cristalino (rendimiento = 82%).

e) *Ácido [3'-bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-carboxílico*

Se disuelven 63 g (0.173 mol; 1 eq.) de [3'-bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-benzoato de etilo (obtenido en el paso d)) en 300 mL de tetrahidrofurano. Se añaden 10.9 g (0.259 mol; 1.5 eq.) de hidróxido de litio monohidratado en forma de solución en 70 mL de H₂O a temperatura ambiente.

5 El medio de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos.

El medio de reacción se enfría posteriormente hasta temperatura ambiente y se añade solución de ácido clorhídrico diluido (330 mL; ~1M).

Se añaden 100 mL de H₂O y esta suspensión se enfría hasta aproximadamente 0 °C; se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 15 minutos y después se filtra. Después de secar, se obtienen 59 g de un polvo blanco.

10 Este producto se suspende en 240 mL de acetona durante dos horas a temperatura ambiente y después se filtra y se seca en una estufa. De este modo se aíslan 55 g de ácido [3'-bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-carboxílico (rendimiento = 95%).

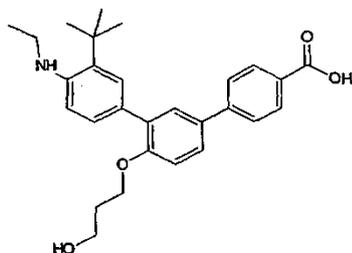
f) *Ácido 3"-tert-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4'-(2-oxopirrolidin-9-il)-[1,1',3';1"]terfenil-4-carboxílico*

15 Se disuelven 1.3 g (3.78 mmol; 1 eq.) de 1-[2-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona (obtenida en el paso c)) y 1.68 g (4.98 mmol; 1.3 eq.) de ácido [3'-bromo-4'-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-4-carboxílico (obtenido en el paso e)) en 8 mL de dimetilformamida. A continuación, se añaden 7.5 mL (0.015 mol; 3.97 eq.) de solución acuosa 2 M de carbonato de potasio y 35 mg (0.10 mmol; 0.026 eq.) de 2-diciclohexilfosfinobifenilo.

20 Se burbujea una corriente de nitrógeno en el medio durante aproximadamente 10 minutos, y se añaden 11 mg (0.08 mmol; 0.014 eq.) de acetato de paladio. A continuación, la mezcla se calienta hasta aproximadamente 90 °C y se mantiene en estas condiciones durante 4-6 horas.

El medio de reacción se enfría posteriormente hasta temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro sinterizado lleno de Celite y se lava con una cantidad mínima de dimetilformamida, y se añade solución diluida de ácido clorhídrico (~2 M) al filtrado.

25 Después de agitar durante 4 horas, el precipitado formado se filtra y se lava con H₂O hasta que sea neutro, se filtra por succión y se seca en una estufa. De este modo, se aíslan 1.05 g de ácido 3"-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3';1"]terfenil-4-carboxílico (rendimiento = 57%).

Ejemplo 54 – Ácido 3"-*tert*-butil-4"-etilamino-4'-(3-hidroxi-propoxi)-[1,1';3';1"]terfenil-4-carboxílico

30

a) *N*-(2-*tert*-Butil-4-bromofenil)acetamida

35 Se disuelven 18 g (0.079 mol; 1 eq.) de 2-*tert*-butil-4-bromoanilina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 a)) en 150 mL de diclorometano a aproximadamente 0 °C. Se añaden 12.1 mL (0.087 mol; 1.1 eq.) de trietilamina, seguidos, después de 15 minutos, de 6.2 mL (0.087 mol; 1.1 eq.) de cloruro de acetilo. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente al final de la adición y se agita durante 2 horas. Se añaden 70 mL de H₂O y la mezcla resultante se deja reposar. La fase acuosa se reextrae con diclorometano, y las fases orgánicas se combinan, se lavan con H₂O hasta que sean neutras, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran en rotavapor.

40 Se obtienen 21 g de un polvo cristalino de color beis. Este producto se suspende en heptano durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfría y después se filtra. Después de secar, se obtienen 17.6 g de *N*-(2-*tert*-butil-4-bromofenil)acetamida (rendimiento = 83%).

b) (2-*tert*-Butil-4-bromofenil)etilamina

Se suspenden 17.5 g (0.065 mol; 1 eq.) de *N*-(2-*tert*-butil-4-bromofenil)acetamida (obtenida en el paso a)) en 100 mL

de tetrahidrofurano.

Se añaden 162 mL (0.162 mol; 2.5 eq.) de complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M y la mezcla se calienta a reflujo. Las condiciones se mantienen durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden 70 mL de metanol para destruir el exceso de borano. La mezcla se agita hasta que deja de desprenderse gas y después se concentra en un rotavapor. El aceite obtenido se disuelve en acetato de etilo, y se lava con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después con H₂O. La solución resultante se concentra y se purifica mediante filtración en sílice; de este modo, se obtienen 13 g de (2-*tert*-butil-4-bromofenil)etilamina en forma de un aceite relativamente incoloro (rendimiento = 78%).

c) [2-*tert*-Butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]etilamina

Se suspenden 13 g (0.0507 mol; 1 eq.) de (2-*tert*-butil-4-bromofenil)etilamina (obtenida en el paso b)), 15.5 g (0.061 mol; 1.2 eq.) de bis(pinacolato)diborano y 15 g (0.152 mol; 3 eq.) de acetato de potasio en 75 mL de dimetilformamida. Después de burbujear una corriente de nitrógeno en el medio de reacción durante 15 minutos, se añaden 1.66 g (2.03 mmol; 0.04 eq.) de catalizador (PdCl₂(dppf)) y el medio se calienta a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 10 horas.

El medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un filtro sinterizado lleno de Celite; la masa retenida en el filtro se lava minuciosamente con acetato de etilo, y se añade H₂O al filtrado y se deja que las fases se separen en reposo. La fase orgánica obtenida de este modo se concentra en un rotavapor para obtener un residuo, que se cromatografía en una columna de sílice. Se aíslan 7 g de [2-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenil]etilamina en forma de un polvo naranja cristalino (rendimiento = 45%).

d) [3'-Bromo-4'-(3-hidroxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo

Se suspenden 47 g (0.146 mol; 1 eq.) de [3'-bromo-4'-hidroxil]bifenil-4-benzoato de etilo con 30.3 g (0.219 mol; 1.5 eq.) de carbonato de potasio en 470 mL de cetona etil metílica. Se añaden 13.5 mL (0.154 mol; 1.05 eq.) de 3-bromopropan-1-ol en una única porción y esta suspensión se calienta a reflujo. Estas condiciones se mantienen durante 14 horas y la mezcla se enfría posteriormente hasta temperatura ambiente. El medio se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con H₂O y después se concentra de nuevo. Se aíslan 60 g de un polvo y se recristalizan en una mezcla de heptano/acetato de etilo para obtener, después de secar, 40 g de [3'-bromo-4'-(3-hidroxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo en forma de un polvo blanquecino cristalino (rendimiento = 72%).

e) [3'-Bromo-4'-(3-acetoxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo

Se disuelven 2 g (5.27 mmol; 1 eq.) de [3'-bromo-4'-(3-hidroxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo (obtenido en el paso d)) en 20 mL de diclorometano. Se añaden 64 mg (0.527 mmol; 0.1 eq.) de 4-dimetilaminopiridina y 430 µL (5.27 mmol; 1 eq.) de piridina a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añaden 750 µL (7.91 mmol; 1.5 eq.) de anhídrido acético. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade H₂O, se deja que las fases se separen en reposo y la fase orgánica se neutraliza con solución acuosa 1 M de NHCO₃. La fase orgánica resultante se lava con H₂O hasta que sea neutra y se concentra en un rotavapor. Se obtienen 2.2 g de un polvo y se recristalizan en una mezcla de heptano/acetato de etilo. Esto proporciona, después de secar, 1.9 g de [3'-bromo-4'-(3-acetoxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo en forma de un polvo blanco cristalino (rendimiento = 85%).

f) 4'-(3-Acetoxi)propoxi-3"-*tert*-butil-4"-etilamino[1,1',3',1"]terfenil-4-benzoato de etilo

Se disuelven 720 mg (2.3 mmol; 1 eq.) de [2-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]etilamina (obtenida en el paso c)) y 1 g (2.3 mmol; 1 eq.) de [3'-bromo-4'-(3-acetoxi)propoxi]bifenil-4-benzoato de etilo (obtenido en el paso e)) en 10 mL de dimetilformamida. Se añaden 2.5 mL (5 mmol; 2 eq.) de solución acuosa 2 M de fosfato de potasio tribásico y 16.1 mg (0.046 mmol; 0.02 eq.) de 2-diciclohexilfosfinobifenilo a temperatura ambiente.

Después de burbujear una corriente de nitrógeno en el medio durante aproximadamente 10 minutos, se añaden 5.2 mg (0.023 mmol; 0.01 eq.) de acetato de paladio y la mezcla se calienta a 80 °C durante aproximadamente 5 horas. El medio de reacción se filtra a través de un filtro sinterizado lleno de Celite y se lava minuciosamente con acetato de etilo. A continuación, se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio al filtrado, se deja que las fases se separen en reposo y la fase orgánica se lava con H₂O y después se seca con sulfato de sodio. Se concentra la fase

orgánica; el aceite obtenido se cromatografía en una columna de sílice y se aíslan 900 mg de 4'-(3-acetoxipropoxi)-3"-*tert*-butil-4"-etilamino[1,1',3',1'']terfenil-4-benzoato de etilo (rendimiento = 73%).

g) *Ácido 3"-tert-butil-4"-etilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1',3',1'']terfenil-4-carboxílico*

5 Se disuelven 900 mg (1.74 mmol; 1 eq.) de 4'-(3-acetoxipropoxi)-3"-*tert*-butil-4"-etilamino-[1,1',3',1'']terfenil-4-benzoato de etilo en 10 mL de etanol absoluto. Se añaden 312 mg (7.8 mmol; 4.5 eq.) de hidróxido de sodio y 4 mL de H₂O a temperatura ambiente y la mezcla se calienta posteriormente a reflujo. Estas condiciones se mantienen durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos. El medio de reacción se concentra hasta obtener un volumen reducido; se añade H₂O al precipitado formado y a continuación la mezcla se acidifica con ácido acético hasta pH ~4-5. Esta suspensión se fluidifica añadiendo H₂O y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
10 resultante se filtra a través de un filtro sinterizado, se lava con H₂O hasta que el filtrado sea neutro y se seca en una estufa. De este modo, se obtienen 694 mg de ácido 3"-*tert*-butil-4"-etilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1',3',1'']terfenil-4-carboxílico en forma de un polvo blanco (rendimiento = 89%).

EJEMPLO 55: ENSAYO DE TRANSACTIVACIÓN

15 La activación de receptores con un agonista (activador) en células HeLa estimula la expresión de un gen indicador, la luciferasa, la cual, en presencia de un sustrato, genera luz. Por lo tanto, la activación de los receptores se puede medir cuantificando la luminiscencia producida después de incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los productos inhibidores desplazan el agonista de su sitio, de este modo se evita la activación del receptor. La actividad se mide cuantificando la reducción de la luz producida. Esta medida permite determinar la actividad inhibitoria de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 En este estudio, se determina una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Como este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y la expresión del receptor, se denomina K_d aparente (K_dApp).

25 Para determinar esta constante, se realizan "curvas cruzadas" del producto de ensayo frente a un agonista de referencia, el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico, en placas de 96 pocillos. El producto de ensayo se utiliza en 10 concentraciones y el agonista de referencia en 7 concentraciones. En cada pocillo, las células están en contacto con una concentración del producto de ensayo y una concentración del agonista de referencia, el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico. También se
30 toman las medidas para los controles con un agonista total (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico) y un agonista inverso, el ácido 4-[(*E*)-3-[4-(4-*tert*-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico.

35 Estas curvas cruzadas permiten determinar los valores de CA₅₀ (concentración en la que se observa un 50% de activación) para el ligando de referencia en varias concentraciones de producto de ensayo. Estos valores de CA₅₀ se utilizan para calcular la regresión de Schild representando gráficamente una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild ("*quantitation in receptor pharmacology*" Terry P. Kenakin, *Receptors and Channels*, 2001, 7, 371-385).

40 Las líneas celulares HeLa utilizadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE-βGlob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y RAR (α, β, γ) ER-DBD-puro. Estas células se inoculan en placas de 96 pocillos en una proporción de 10 000 células por pocillo en 100 μl de medio DMEM sin rojo de fenol, y suplementado con suero de ternera desgrasado al 10%. Las placas se incuban posteriormente a 37 °C y CO₂ al 7% durante 4 horas.

45 Se añaden las diferentes diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico), del control del 100% (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (ácido 4-[(*E*)-3-[4-(4-*tert*-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico 500 nM) en una proporción de 5 μl por pocillo. A continuación, las placas se incuban durante 18 horas a 37 °C y CO₂ al 7%.

50 El medio de cultivo se retira girando las placas boca abajo y se añaden 100 μl de una mezcla 1:1 de PBS/luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, las placas se leen con un lector de luminiscencia.

	RAR α K _d app (nM)	RAR β K _d app (nM)	RAR γ K _d app (nM)
Compuesto del Ejemplo 3	30	8	2
Compuesto del Ejemplo 5	8	8	0.5
Compuesto del Ejemplo 6	60	8	0.25

	RARalfa Kdapp (nM)	RARbeta Kdapp (nM)	RARgamma Kdapp (nM)
Compuesto del Ejemplo 8	60	4	0.12
Compuesto del Ejemplo 12	250	4	2
Compuesto del Ejemplo 13	500	4	0.5
Compuesto del Ejemplo 17	250	8	30
Compuesto del Ejemplo 19	60	4	1
Compuesto del Ejemplo 21	4	4	30
Compuesto del Ejemplo 23	60	8	2
Compuesto del Ejemplo 25	500	15	2
Compuesto del Ejemplo 33	60	8	0.5
Compuesto del Ejemplo 35	4000	500	8
Compuesto del Ejemplo 37	250	120	30
Compuesto del Ejemplo 47	120	250	120
Compuesto del Ejemplo 52	30	2	0.25
Compuesto del Ejemplo 53	2000	8000	60
Compuesto del Ejemplo 54	8	4	0.25

Los resultados obtenidos con los compuestos de acuerdo con la invención muestran claramente valores de Kdapp menores o iguales a 1000 nM.

5 **EJEMPLO 56: EJEMPLOS DE FORMULACIONES**

Este ejemplo ilustra diversas formulaciones concretas basadas en los compuestos de acuerdo con la invención.

A – VÍA ORAL

- | | | |
|----|--|-------------|
| 10 | 1. (a) Comprimido de 0.2 g | |
| | - Compuesto del Ejemplo 5 | 0.001 g |
| | - Almidón | 0.114 g |
| | - Fosfato dicálcico | 0.020 g |
| | - Sílice | 0.020 g |
| | - Lactosa | 0.030 g |
| 15 | - Talco | 0.010 g |
| | - Estearato de magnesio | 0.005 g |
| | 2. (b) Suspensión bebible en ampollas de 5 mL | |
| | - Compuesto del Ejemplo 3 | 0.001 g |
| | - Glicerol | 0.500 g |
| 20 | - Sorbitol al 70% | 0.500 g |
| | - Sacarinato de sodio | 0.010 g |
| | - <i>para</i> -Hidroxibenzoato de metilo | 0.040 g |
| | - Saborizante | c.s.p. |
| | - agua purificada | c.s.p. 5 mL |
| 25 | 3. (c) Comprimido de 0.8 g | |
| | - Compuesto del Ejemplo 4 | 0.500 g |
| | - Almidón pregelatinizado | 0.100 g |
| | - Celulosa microcristalina | 0.115 g |
| | - Lactosa | 0.075 g |
| | - Estearato de magnesio | 0.010 g |
| 30 | 4. (d) Suspensión bebible en ampollas de 10 mL | |
| | - Compuesto del Ejemplo 2 | 0.200 g |

	- Glicerol	1.000 g
	- Sorbitol al 70%	1.000 g
	- Sacarinato de sodio	0.010 g
	- <i>para</i> -Hidroxibenzoato de metilo	0.080 g
5	- Saborizante	c.s.p.
	- Agua purificada	c.s.p. 10 mL

B – VÍA PARENTERAL

(a) Composición

	- Compuesto del Ejemplo 3	0.002 g
10	- Oletato de etilo	c.s.p. 10 g

(b) Composición

	- Compuesto del Ejemplo 1	0.05%
	- Polietilenglicol	20%
	- Solución de NaCl al 0.9%	c.s.p. 100

15 (c) Composición

	- Compuesto del Ejemplo 3	2.5%
	- Polietilenglicol 400	20%
	- Solución de NaCl al 0.9%	c.s.p. 100

(d) Composición de ciclodextrina inyectable

20	- Compuesto del Ejemplo 3	0.1 mg
	- β -Ciclodextrina	0.10 g
	- Agua para inyecciones	c.s.p. 10.00 g

C – VÍA TÓPICA

(a) Ungüento

25	- Compuesto del Ejemplo 2	0.020 g
	- Miristato de isopropilo	81.700 g
	- Aceite de vaselina líquido	9.100 g
	- Sílice ("Aerosil 200" comercializada por Degussa)	9.180 g

(b) Ungüento

30	- Compuesto del Ejemplo 5	0.300 g
	- Vaselina Blanca codex	c.s.p. 100 g

(c) Crema de agua en aceite no iónica

	- Compuesto del Ejemplo 4	0.100 g
35	- Mezcla de alcoholes lanolínicos emulsionantes, ceras y aceites ("Anhydrous Eucerin" comercializada por BDF)	39.900 g
	- <i>para</i> -Hidroxibenzoato de metilo	0.075 g
	- <i>para</i> -Hidroxibenzoato de propilo	0.075 g

ES 2 380 777 T3

- Agua desmineralizada esterilizada c.s.p. 100 g

(d) Loción

- | | | |
|---|---|--|
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> - Compuesto del Ejemplo 2 0.100 g - Polietilenglicol (PEG 400) 69.900 g - Etanol al 95% 30.000 g | |
|---|---|--|

(e) Ungüento hidrófobo

- | | | |
|----|--|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> - Compuesto del Ejemplo 4 0.300 g - Miristato de isopropilo 36.400 g - Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300" comercializado por Rhône-Poulenc) 36.400 g - Cera de abeja 13.600 g - Aceite de silicona ("Abil 300 000 cSt" comercializado por Goldschmidt) c.s.p. 100 g | |
|----|--|--|

(f) Crema de aceite en agua no iónica

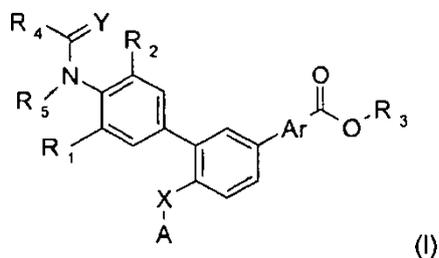
- | | | |
|----|---|--|
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> - Compuesto del Ejemplo 5 1.000 g - Alcohol cetílico 4.000 g - Monoestearato de glicerilo 2.500 g - Estearato de PEG 50 2.500 g | |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> - Manteca de Karité 9.200 g - Propilenglicol 2.000 g - <i>para</i>-Hidroxibenzoato de metilo 0.075 g - <i>para</i>-Hidroxibenzoato de propilo 0.075 g - Agua desmineralizada esterilizada c.p.s. 100 g | |

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos caracterizados por que se corresponden con la siguiente fórmula (I):

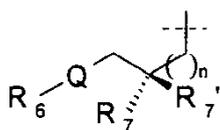
5



(I)

en la que:

- R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1-4 átomos de carbono o un radical -CF₃;
- R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi de 1-4 átomos de carbono o un átomo de cloro;
- 10 - R₃ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, o un radical alquilo lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono que contiene una función éter;
- R₄ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1-3 átomos de carbono;
- R₅ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1-3 átomos de carbono;
- 15 - o, como alternativa, R₄ y R₅ forman, junto con el enlace -N-C(=Y)-, un anillo de tipo pirrolidina, pirrolidinona, piperidina o piperidinona;
- Y representa dos átomos de hidrógeno o un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno o azufre;
- Ar representa un anillo 1,4-fenilo, 2,5-piridilo, 5,2-piridilo o 2,5-tiofenilo;
- X representa un átomo de oxígeno opcionalmente sustituido con una cadena alquilo o alquilamina o un
- 20 enlace sencillo C-C;
- A representa un átomo de hidrógeno o la siguiente fórmula:



25 en la que:

- Q es un átomo de oxígeno o un enlace -NH-;
- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono o un radical -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃;
- 30 - R₇ y R_{7'} representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, siempre que R₇ y R_{7'} no sean simultáneamente un grupo hidroxilo;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y las sales de los compuestos de fórmula (I), cuando R₃ represente un átomo de hidrógeno, OH y también los isómeros geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que están en forma de sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, sales de cinc o sales de una amina orgánica o de un ácido cuando el compuesto sea básico de por sí.

35

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el radical alquilo de 1-3 átomos de carbono se selecciona entre radicales metilo, etilo, isopropilo y *n*-propilo.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el radical alquilo de 1-4 átomos de carbono se selecciona entre radicales metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y *t*-butilo.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el radical alquilo de 1-10 átomos de carbono se selecciona entre radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y dodecilo.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el radical alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono se selecciona entre radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi y *tert*-butoxi.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el radical cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono se selecciona entre radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
8. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionados entre:
- 20 1. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
2. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
3. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
4. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
5. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 25 6. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
7. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
8. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
9. 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
10. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 30 11. 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
12. ácido 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(3-hidroxiopoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
13. ácido 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
14. 4''-dietilamino-3''-etil-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
15. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 35 16. 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
17. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopoxi)-3''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
18. 3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
19. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
20. 4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 40 21. ácido 4'-(4-hidroxibutoxi)-4''-pirrolidin-1-il-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
22. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
23. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
24. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
25. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

26. ácido 4'-(3-hidroxipropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
27. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-hidroxil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
28. 4''-dietilamino-4'-hidroxil-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
29. ácido 4''-dietilamino-4'-hidroxil-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 5 30. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
31. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(4-isopropilaminobutoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
32. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
33. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
34. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 10 35. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(2,3-dihidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
36. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4''-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
37. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4''-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
38. 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopropilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
39. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopropilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 15 40. 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopentilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
41. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopentilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
42. 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclohexilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
43. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclohexilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
44. 3''-*tert*-butil-4''-(3-*tert*-butilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
- 20 45. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(3-*tert*-butilaminopropil)-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
46. 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
47. ácido 4''-(acetiletilamino)-3''-*tert*-butil-4''-(3-ciclopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
48. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-isopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
49. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-isopropilaminopropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 25 50. 4'-(3-aminopropil)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
51. ácido 4'-(3-aminopropil)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
52. clorhidrato de [3''-*tert*-butil-4-carboxil-4'-(3-hidroxipropil)-[1,1';3',1'']terfenil-4''-il]dietilamina
53. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(2-hidroxietoxi)-4''-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
54. ácido 3''-*tert*-butil-4''-etilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 30 55. ácido 4'-(3-acetoxipropoxi)-3''-*tert*-butil-4''-dietilamino[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
56. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-propioniloxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
57. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de metilo
58. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isopropilo
59. 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isobutilo
- 35 60. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxipropoxi)-5''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

61. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-isopropil-5''-metil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
62. ácido 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
63. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3'',5''-diisopropil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
64. ácido 3'',5''-di-*tert*-butil-4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 5 65. ácido 4''-dietilamino-4'-(3-hidroxiopropoxi)-3''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
66. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilmetilamino)-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
67. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dimetilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
68. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilisopropilamino)-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
69. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilpropilamino)-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 10 70. ácido 3''-*tert*-butil-4''-dipropilamino-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
71. ácido 3''-*tert*-butil-4''-(etilpropionilamino)-4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
72. ácido 6-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-3-il]nicotínico
73. ácido 5-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-3-il]piridin-2-carboxílico
74. ácido 5-[3'-*tert*-butil-4'-dietilamino-6-(2-hidroxi-etoxi)]bifenil-3-il]tiofeno-2-carboxílico
- 15 75. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-5''-metil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
76. ácido 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
77. ácido 4'-(2-hidroxi-etoxi)-3''-isopropil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
78. ácido 3''-etil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
79. ácido 4'-(2-hidroxi-etoxi)-3'',5''-diisopropil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 20 80. ácido 3'',5''-dietil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
81. ácido 3'',5''-dimetil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
82. ácido 4'-(2-acetoxietoxi)-3''-*tert*-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
83. ácido 4'-(2-propioniloxietoxi)-3''-*tert*-butil-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
84. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de metilo
- 25 85. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isopropilo
86. 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de isobutilo
87. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
88. 3''-*tert*-butil-5''-cloro-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
89. ácido 6-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4'-pirrolidin-1-il]bifenil-3-il]nicotínico
- 30 90. ácido 5-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4'-pirrolidin-1-il]bifenil-3-il]piridin-2-carboxílico
91. 6-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4'-pirrolidin-1-il]bifenil-3-il]nicotinato de etilo
92. 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxilato de etilo
93. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(3-hidroxiopropil)-4''-pirrolidin-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
94. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico
- 35 95. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxi-etoxi)-4''-(2-oxopiperid-1-il)-[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

96. ácido 3''-*tert*-butil-4'-(2-hidroxietoxi)-4''-piperid-1-il[1,1';3',1'']terfenil-4-carboxílico

97. ácido 5-[3'-*tert*-butil-6-(2-hidroxietoxi)-4'-pirrolidin-1-ilbifenil-3-il]tiofeno-2-carboxílico.

5 **9.** Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que presentan al menos una de las siguientes características:

- R₁ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₂ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₃ es un átomo de hidrógeno o un radical etilo;
- 10 - R₄ y R₅ son, independientemente uno de otro, un radical metilo o etilo, o juntos forman un anillo pirrolidina;
- A es como se definió anteriormente, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical isopropilo o *t*-butilo, un radical cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o un radical -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃.

15 **10.** Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizados por que todos ellos presentan las siguientes características:

- R₁ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₂ es un átomo de hidrógeno, o un radical *t*-butilo o isopropilo;
- R₃ es un átomo de hidrógeno o un radical etilo;
- 20 - R₄ y R₅ son, independientemente uno de otro, un radical metilo o etilo, o juntos forman un anillo pirrolidina;
- A es como se definió anteriormente, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical isopropilo o *t*-butilo, un radical cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o un radical -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃.

25 **11.** Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamentos.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de una composición para tratar:

- afecciones dermatológicas asociadas con un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y proliferación celular;
- 30 - la ictiosis, afecciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, el queratoderma palmoplantar, la leucoplasia y afecciones leucoplasiformes, y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular;
- trastornos cutáneos provocados por la exposición a radiación UV, el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel, o pigmentaciones actínicas y queratosis;
- 35 - patologías asociadas con el envejecimiento cronológico o actínico de la piel;
- proliferaciones dérmicas o epidérmicas, benignas o malignas, de origen vírico o de otro tipo;
- proliferaciones que pueden ser inducidas por radiación ultravioleta;
- lesiones cutáneas precancerosas;
- 40 - dermatosis inmunitarias;
- enfermedades ampollosas inmunitarias
- colagenosis
- afecciones dermatológicas con un componente inmunológico;
- trastornos oftalmológicos;
- 45 - estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;
- afecciones cutáneas de origen vírico;
- trastornos cutáneos provocados por la exposición a radiación UV, el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel, o pigmentaciones actínicas y queratosis;
- 50 - patologías asociadas con el envejecimiento cronológico o actínico de la piel;
- trastornos funcionales de las glándulas sebáceas;
- trastornos de la cicatrización o estrías; o
- trastornos de la pigmentación.

- 5
- 13.** El uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que las afecciones dermatológicas asociadas con un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación celular y la proliferación se seleccionan entre el acné vulgar, comedones, leucocitos polimorfonucleares, acné rosáceo, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil y acnés secundarios tales como el acné solar, acné medicamentoso o acné ocupacional.
- 14.** El uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que las afecciones dermatológicas con un componente inflamatorio inmunoalérgico, con o sin trastorno de proliferación celular, se seleccionan entre todas las formas de psoriasis, ya sea la psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico o la atopía cutánea, tal como el eczema, o la atopía respiratoria o incluso la hipertrofia gingival.
- 10
- 15.** Una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 16.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 está comprendida entre un 0.001% y un 10% en peso respecto al peso total de la composición.
- 15
- 17.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 está comprendida entre un 0.01% y un 1% en peso respecto al peso total de la composición.
- 20
- 18.** Una composición cosmética, caracterizada por que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 19.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada por que la concentración de compuesto(s) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 está comprendida entre un 0.001% y un 3% en peso respecto al peso total de la composición.
- 25
- 20.** El uso no terapéutico de una composición cosmética definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.
- 30
- 21.** El uso no terapéutico de una composición cosmética definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la higiene del cuerpo o el cabello.
- 22.** Un proceso cosmético para mejorar el aspecto de la piel, caracterizado por que se aplica una composición definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a la piel.
- 35
- 40
- 45

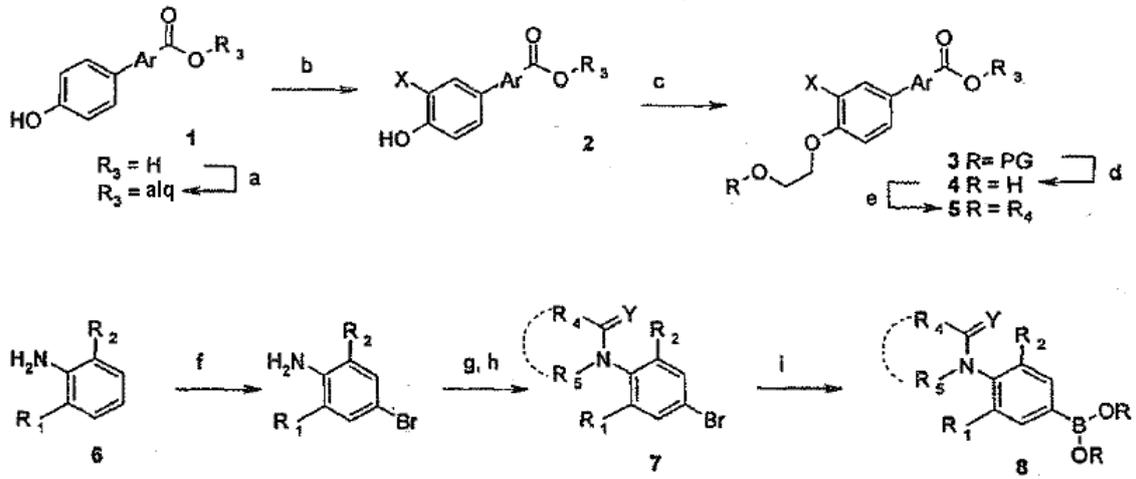


Figura 1

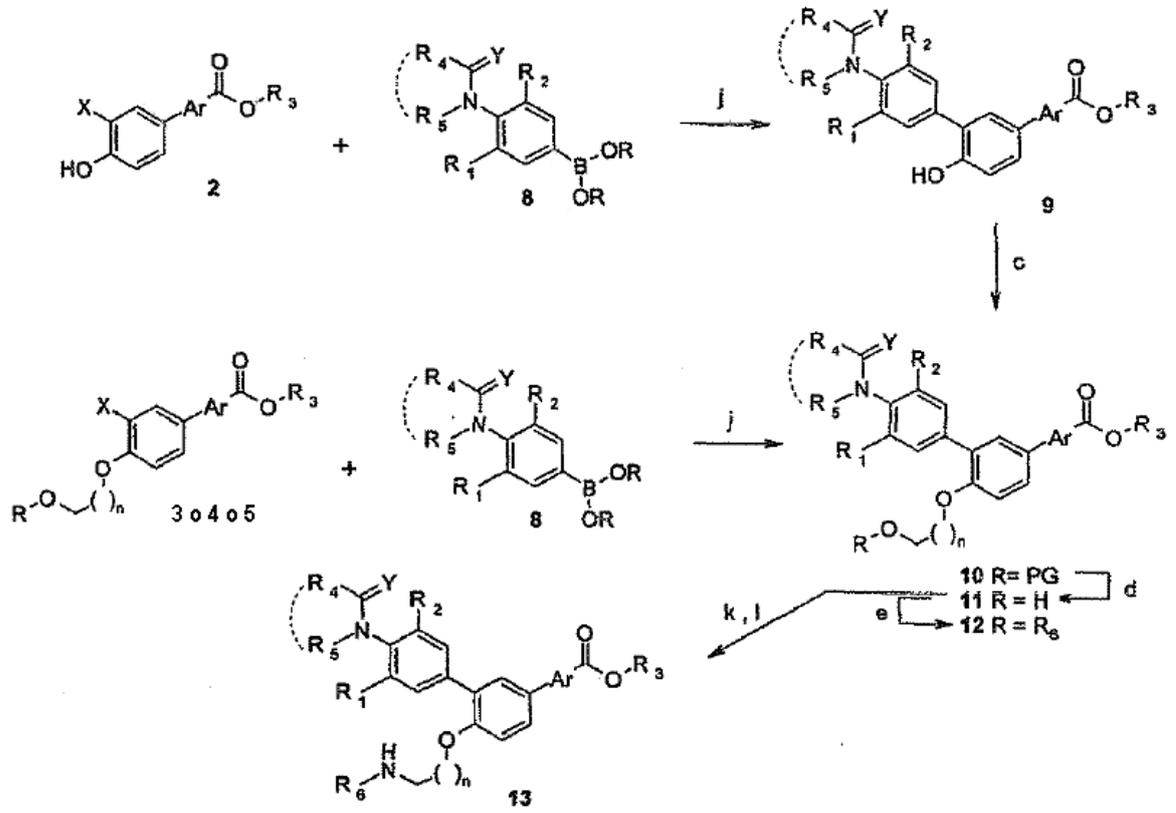


Figura 2

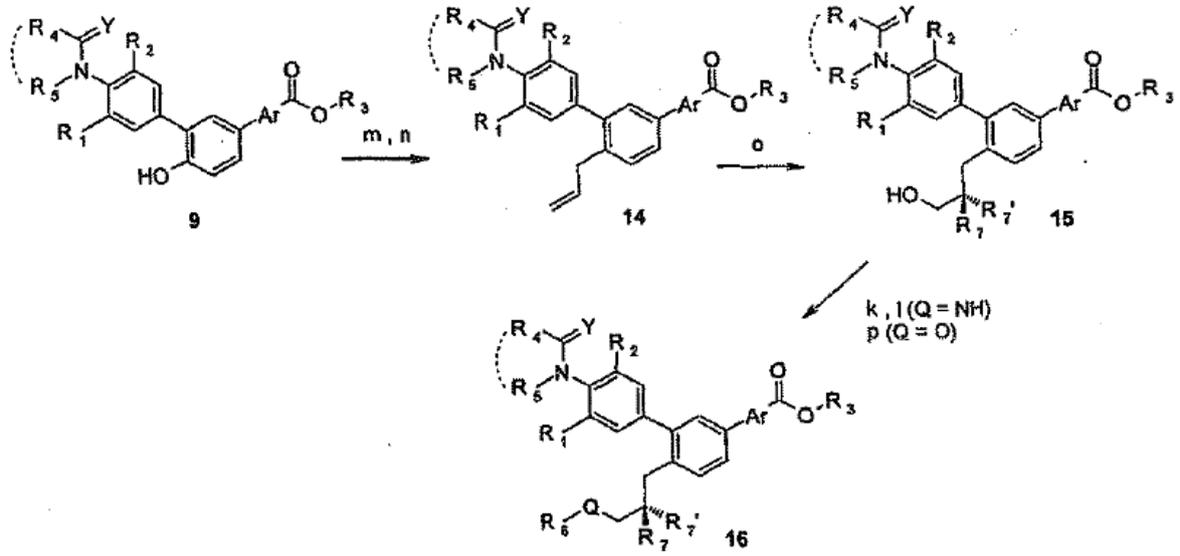


Figura 3