

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 118**

51 Int. Cl.:

C07C 47/565	(2006.01) C07D 213/55	(2006.01)
C07C 59/52	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07C 59/56	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07C 59/64	(2006.01) C07C 67/343	(2006.01)
C07C 69/732	(2006.01) C07C 45/68	(2006.01)
C07C 69/734	(2006.01) C07D 213/26	(2006.01)
C07C 69/738	(2006.01) C07C 59/70	(2006.01)
C07C 309/65	(2006.01)	
C07D 213/34	(2006.01)	
C07D 213/48	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010 E 10779469 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2496544**

54 Título: **Inhibición de GPBP utilizando peptidomiméticos de Q₂**

30 Prioridad:

05.11.2009 US 258432 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2014

73 Titular/es:

**FIBROSTATIN, S.L. (100.0%)
Colon 1-7°
46004 Valencia, ES**

72 Inventor/es:

**SAUS, JUAN;
FUSTERO, SANTOS;
SANZ-CERVERA, F. JUAN;
PEREZ-PAYA, ENRIQUE;
BLASCO, RAÚL;
REVERT-ROS, FRANCISCO y
REVERT, FERNANDO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 523 118 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

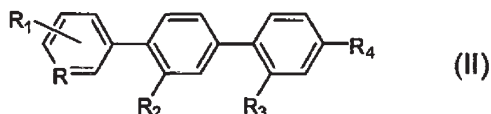
Inhibición de GPBP utilizando peptidomiméticos de Q₂

5 Antecedentes de la invención

La conformación del dominio no colagenoso (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV que se encuentra en las membranas basales [$\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$] depende en parte de la fosforilación. La proteína que se enlaza al antígeno de Goodpasture (GPBP) (WO 00/50607; WO 02/061430) es una proteína quinasa no convencional que cataliza la isomerización conformacional del dominio de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ durante su ensamble supramolecular, lo que resulta en la producción y estabilización de múltiples isómeros conformacionales de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ en las membranas basales. Los mayores niveles de expresión de GPBP se han asociado con la producción de isómeros conformacionales de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ aberrantes no tolerados, los cuales dirigen la respuesta autoinmune que media en el síndrome de Goodpasture ("GP"). En los pacientes con el GP, los auto-anticuerpos contra el dominio de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ ("antígeno de Goodpasture" o "antígeno de GP") ocasionan una glomerulonefritis que progresiva rápidamente y, a menudo, hemorragia pulmonar, las dos manifestaciones clínicas cardinales del síndrome de GP. Adicionalmente, se ha propuesto que GPBP regula la inflamación, apoptosis y plegamiento de proteínas, y que la mayor expresión de GPBP induce glomerulonefritis mediada por anticuerpos (nefropatía por IgA, lupus eritematoso sistémico y síndrome autoinmune de Goodpasture) y resistencia de las células cancerosas a una serie de agentes quimioterapéuticos incluyendo aquellos (es decir, paclitaxel) que inducen estrés del retículo endoplasmático (ER) mediado por plegamiento erróneo de proteínas. De esta forma, los inhibidores de GPBP Son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante.

25 Resumen de la invención

Un primer aspecto de la invención proporciona compuestos de la Fórmula (II):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

35 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

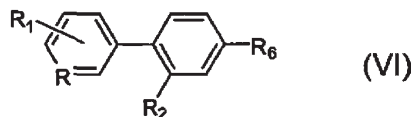
40 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

45 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

50 R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R_4 es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O) alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono}$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Un segundo aspecto de la invención proporciona compuestos de la fórmula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR_5 ;

R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

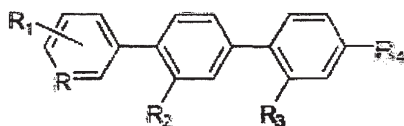
R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $CH=CH-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R_6 es $-OS(O)_2CF_3$.

Los compuestos de este primer y segundo aspectos de la invención se han identificado como inhibidores novedosos de GPBP. Se ha reportado que GPBP auto-interactúa y que la agregación regula la actividad de quinasa (WO 00/50607). Mediante la combinación de un sistema del doble híbrido en levadura y mutantes con supresión de ADNC de GPBP, se ha identificado un motivo de cinco residuos (SHCIE) (SEQ ID NO: 1) en la secuencia de aminoácidos de GPBP que es crítico para la auto-interacción. Un péptido sintético que representa el motivo de cinco residuos y regiones de flanco (LATLSHCIELMVKR) (SEQ ID NO: 2), denominado como Q_2 , inhibió de manera eficiente la autofosforilación de GPBP y se demostró que reduce la producción de isómeros conformacionales de $\alpha 3(IV)NC1$ mediante la GPBP (véase la patente de los Estados Unidos No. 7.326.768). Los compuestos de la presente invención son peptidomiméticos del núcleo del sitio de auto-interacción de Q_2 (SHCIE), y en este documento se demuestra que poseen actividad inhibitoria de GPBP, lo que los hace útiles como compuestos terapéuticos en trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por el estrés del ER, y apoptosis aberrante.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de este primer aspecto de la invención, y por lo menos un portador, solvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse en un kit con instrucciones para utilizar el compuesto o composición.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para uso en el tratamiento de desórdenes mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O) (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₄ es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Descripción detallada de la invención

En una realización preferida, la divulgación provee compuestos de fórmula (II) en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), y -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂;

R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6

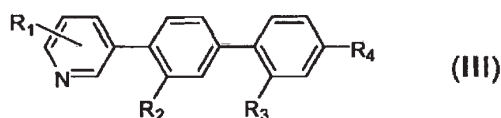
átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$;

- R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, o $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$; y
- R_4 es hidroxil, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxil, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$.

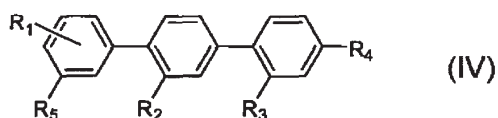
En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos de fórmula (II), en donde:

- R se selecciona a partir de N y CR_5
- R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono);
- R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, o $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$; y
- R_4 es hidroxil, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxil, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, o $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$.

En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos de fórmula (II), en donde R es N. Estos compuestos pueden representarse por la fórmula (III):



En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos de fórmula (II), en donde R es CR_5 . Estos compuestos pueden representarse por la fórmula (IV):



- En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_1 es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.
- 5 En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_1 es hidrógeno.
- En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono).
- 10 En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono).
- 15 En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_2 puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R_2 puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, o isopropilo. En otras realizaciones, R_2 puede ser halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) tal como fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. R_2 , en ciertas realizaciones, puede ser hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono). Por ejemplo, el hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) puede ser hidroximetilo, 1-hidroxietilo, o 2-hidroxietilo.
- 20 En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones preferidas R_2 es metilo.
- En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$
- 30 En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_3 es $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$.
- 35 En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_3 es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, o $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R_3 puede ser $-(CH_2)_2-C(O)OH$, $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_3)$, $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_2CH_3)$, o $-(CH_2)_2-C(O)(OC(CH_3)_3)$. En otras realizaciones, R_3 puede ser $-(CH_2)_2-C(O)OH$, o $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_2CH_3)$.
- 40 En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_3 es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$. Preferiblemente R_3 es $-(CH_2)_2-C(O)OH$.
- 45 En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_4 es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), o benciloxi.
- En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde R_4 es hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi). Preferiblemente R_4 es alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización más preferida, R_4 es metoxi.
- 50 En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a las fórmulas (II) o (IV), en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- 55 En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a las fórmulas (II) o (IV), en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo.
- 60 En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a las fórmulas (II) o (IV), en donde R_5 es halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tal como trifluorometilo.

En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (II) o (IV), en donde:

- 5 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- 10 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono);
- R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)tio(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- 15 R₃ es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)N(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$; y
- 20 R₄ es hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), o benciloxi.

En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de cualquier fórmula (II), en donde:

- 25 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono);
- R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)tio(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- 30 R₃ es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$; $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)N(alquilo \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$; y
- R₄ es hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), o benciloxi.

- 35 En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (II) o (IV), en donde R₁ es hidrógeno; R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); R₃ es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$ o $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$; R₄ es hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y R₅ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- 40

- 45 En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de la fórmula (III), en donde R₁ es hidrógeno; R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); R₃ es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi \text{ de } 1 \text{ a } 6 \text{ átomos de carbono})$ o $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$; R₄ es hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y R₅ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).

- 50 En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde:

- R si está presente, se selecciona a partir de N y CR₅;
- 55 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- R₁ es hidrógeno;
- 60 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R₃ es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$; y

R₄ es alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de cualquiera de las fórmulas (II) - (IV), en donde:

- 5 R si está presente, se selecciona a partir de N y CR₅;
 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
 10 R₁ es hidrógeno;
 R₂ es metilo;
 R₃ es -(CH₂)₂-C(O)OH; y
 15 R₄ es metoxi.

En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos de fórmula (VI) en donde:

- R se selecciona a partir de N y CR₅;
 20 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) o -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂;
 25 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
 30 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -CH=CH-C(O)OH, o -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); y
 35 R₆ es -OS(O)₂CF₃.

- 40 En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos de la fórmula (VI), en donde:

- R se selecciona a partir de N y CR₅;
 45 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
 50 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono);
 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CH=CH-C(O)OH, o -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); y
 55 R₆ es -OS(O)₂CF₃.

En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R₁ es hidrógeno.

60

- En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmulas (VI), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- En aún otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R_2 puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono). Por ejemplo, en ciertas realizaciones R_2 puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, o isopropilo. En otras realizaciones R_2 puede ser halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) tal como fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo. R_2 , en ciertas realizaciones, puede ser hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono). Por ejemplo, el hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) puede ser hidroximetilo, 1-hidroxietilo, o 2-hidroxietilo.
- En otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmulas (VI), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones preferidas R_2 es metilo.
- En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R_6 es $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$.
- En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmulas (VI), en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- En una realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo.
- En incluso otra realización preferida, la descripción proporciona compuestos como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (VI), en donde R_5 es halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tal como trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de la fórmula (VI), en donde:
- R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono);
- R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)tio(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); y
- R_6 es $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$.
- En ciertas realizaciones preferidas, la descripción proporciona compuestos de la fórmulas (VI), en donde R_1 es hidrógeno; R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); R_6 es $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$; y R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).
- Los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables, también se describen ésteres, amidas, y profármacos de los mismos, tales como sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas, y profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, están acordes con una relación razonable beneficio/riesgo, y son efectivos para el uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden

prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes con base en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1 - 19).

Los ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo es lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, ésteres de cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, así como ésteres de arilalquilo tales como bencilo y trifenilmetilo. Se prefieren ésteres de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, y ter-butilo. Los ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales.

Los ejemplos de amidas no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen amidas derivadas de amoniaco, alquil aminas primarias de 1 a 6 átomos de carbono y dialquil aminas secundarias de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo son lineales o ramificados. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, alquil aminas primarias de 1 a 3 átomos de carbono y dialquil aminas secundarias de 1 a 2 átomos de carbono. Las amidas de los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto de origen de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Una discusión exhaustiva de profármacos se encuentra en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

En una realización, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describió anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas (II) - (VI) y por lo menos un portador, solvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Para su administración, los compuestos se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinil pirrolidina, y/o alcohol polivinílico, y en forma de tabletas o encapsulados para su administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetil celulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, goma tragacanto, y/o diversos reguladores. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la práctica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, u otros materiales conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, o pueden utilizarse en combinación con uno o más compuestos diferentes, útiles para llevar a cabo los métodos de la invención. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

Los compuestos pueden elaborarse en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones, o emulsiones). Los compuestos de la invención pueden aplicarse en una variedad de soluciones y pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, reguladores, etc.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma oral, tópica, parenteral, por inhalación o atomización, o en forma rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos. El término parenteral, como se utiliza en este documento, incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, o intratecal, y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un

portador farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos y, si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones de sabor agradable. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulado y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrimiento o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos, tales recubrimientos pueden prepararse por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilén sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes o de agentes de suspensión son aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

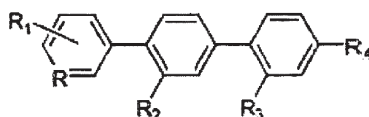
También pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación

inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean en forma convencional aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizados, puede o bien suspenderse o disolverse en el vehículo. Convenientemente, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes reguladores.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono alquino, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O) (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₄ es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en este documento, "tratar" o "tratamiento" significa lograr uno o más de lo siguiente: (a) reducir la severidad del trastorno; (b) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos del(de los) trastorno(s) que está(n) siendo tratado(s); (c) inhibir el empeoramiento de los síntomas característicos del(de los) trastorno(s) que está(n) siendo tratado(s); (d) limitar o prevenir la recurrencia del(de los) trastorno(s) en pacientes que han tenido previamente el(los) trastorno(s); y (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que previamente eran sintomáticos para el(los) trastorno(s).

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, y más preferiblemente entre 0,1 mg hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de los padecimientos indicados anteriormente. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en este documento se administran a un individuo que requiera de los mismos. En una realización preferida, el sujeto es un mamífero; en una realización más preferida, el sujeto es un humano. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran en una cantidad suficiente para llevar a cabo los métodos de la invención. Las cantidades efectivas para estos usos dependen de factores que incluyen, pero no se limitan a, la naturaleza del compuesto (actividad específica, etc.), la ruta de administración, la etapa y severidad del trastorno, el peso y estado general de salud del sujeto, y el juicio del médico que prescribe. Los compuestos activos son efectivos en un amplio intervalo de dosificaciones. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes anteriores. Por lo tanto, los intervalos de las dosificaciones anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Definiciones

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

El término "alcoxi", como se utiliza en este documento, significa un grupo alquilo, como se define en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilo", como se utiliza en este documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Cuando un grupo "alquilo" es un grupo de enlace entre otras dos fracciones, entonces también puede ser una cadena lineal o ramificada; los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(\text{CH}_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de uno a seis, de uno a cuatro, de uno a tres, de uno a dos, o de dos a tres. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos anteriormente para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquileo también puede ser sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

El término "alquino", como se utiliza en este documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquino incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo", como se utiliza en este documento, significa un fenilo (es decir, arilo monocíclico), o un sistema anular bicíclico que contiene por lo menos un anillo fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solamente átomos de carbono en el sistema anular bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azuleno, naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico se une a la fracción molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en la fracción fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo naftilo o azuleno. Las fracciones fusionadas de cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico del arilo bicíclico se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos oxo y/o tia. Ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo,

2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolin-1,3-dion-4-ilo, isoindolin-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En ciertas realizaciones, el anillo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo fenilo fusionado ya sea a un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o a un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

El término "halo" o "halógeno", como se utiliza en este documento, significa -Cl, -Br, -I o -F.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, el cual se sustituye con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroarilo", como se utiliza en este documento, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema anular bicíclico que contiene por lo menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste de dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de 6 miembros consiste de tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros se conecta a la fracción molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste de un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. La porción cicloalquilo o heterociclilo fusionada del grupo heteroarilo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que independientemente, son oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterociclilo fusionado, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta a la fracción molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido en la porción de heteroarilo monocíclico del sistema anular bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un anillo benzo, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta a la fracción molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema anular bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenczo[c][1,2,5]oxadiazolilo, y 6,7-dihidrobenczo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico fusionado es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado ya sea a un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, y heterociclilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que independientemente son oxo o tia.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones excesivos, adecuados con una relación razonable de beneficio/riesgo, o bien que han sido aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptables para su uso en humanos o animales domésticos.

La presente invención puede entenderse mejor con referencia a los ejemplos adjuntos que se usan para propósitos de ilustración solamente, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

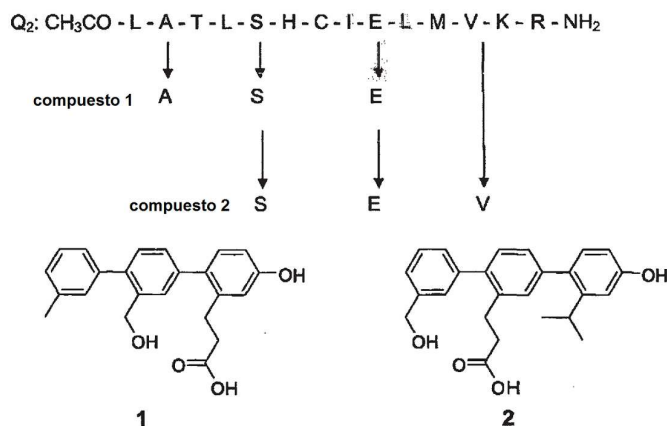
Ejemplos

Síntesis de Peptidomiméticos de Q₂

Se sintetizan nuevos compuestos terfenilo capaces de imitar al péptido Q₂ (SEQ ID NO: 2) (patente de los Estados Unidos NO. 7.326.768) y modular la actividad de quinasa de GPBP. El Esquema 1 muestra el peptidomimético terfenilo propuesto: cada anillo fenilo de esta estructura contiene un grupo diferente que imita los siguientes aminoácidos:

- alanina, serina y ácido glutámico en el caso del compuesto 1.
- serina, ácido glutámico y valina en el caso del compuesto 2.

Esquema 1

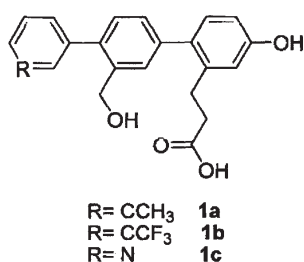


La estrategia de síntesis radica en una síntesis modular de derivados terfenilo sustituidos con 3,2',2"-tris por medio de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre los diferentes sintones fenilo (bromoarilos, ariltriflatos, boronatos y ácidos borónicos).

Síntesis

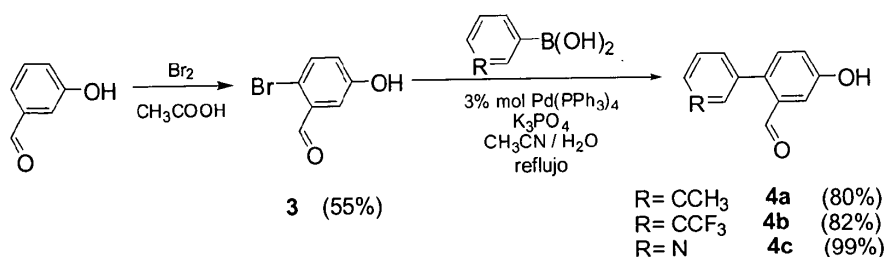
Con el fin de diversificar y modificar la solubilidad / lipofilicidad de la estructura del terfenilo 1, se introducen los cambios en el anillo fenilo que imita al residuo de alanina: un átomo de nitrógeno y un grupo trifluorometilo incrementan la familia de derivados de terfenilo 1 (Esquema 2).

Esquema 2



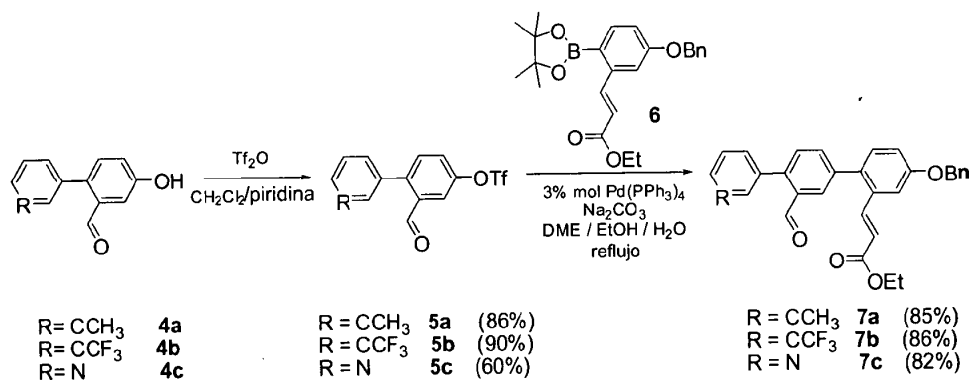
La primera etapa de esta síntesis consistió en la bromación regioselectiva del 3-hidroxibenzaldehído comercial, de acuerdo con un procedimiento conocido. El bromoarilo 3 resultante reaccionó con varios ácidos borónicos o boronatos comerciales diferentes para producir los bifenilos 4 (Esquema 3).

Esquema 3



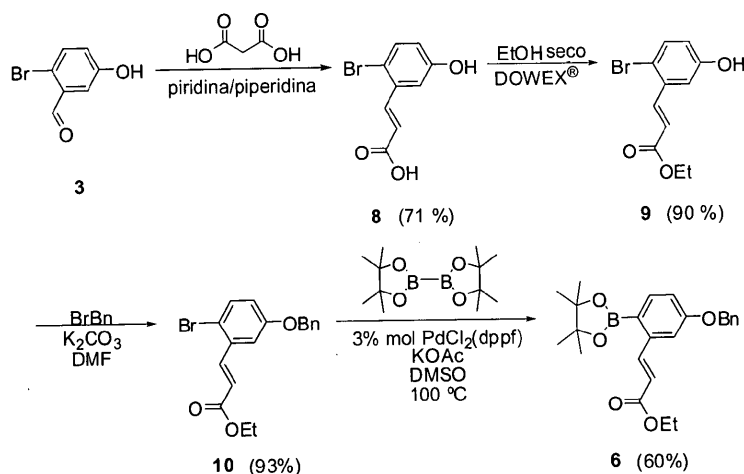
A su vez, se transformaron los fenoles **4** en los triflatos **5** con anhídrido triflico y piridina como reactivos. Los triflatos **5** reaccionaron con boronato **6** bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir los terfenilos **7** (Esquema 4).

Esquema 4



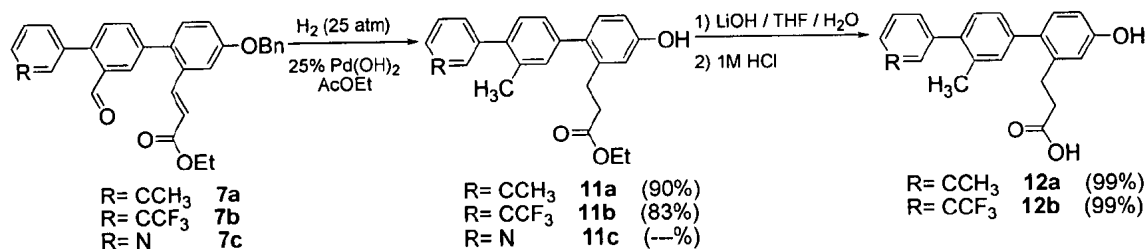
El boronato **6** se sintetizó previamente a partir de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído **3** (Esquema 5).

Esquema 5



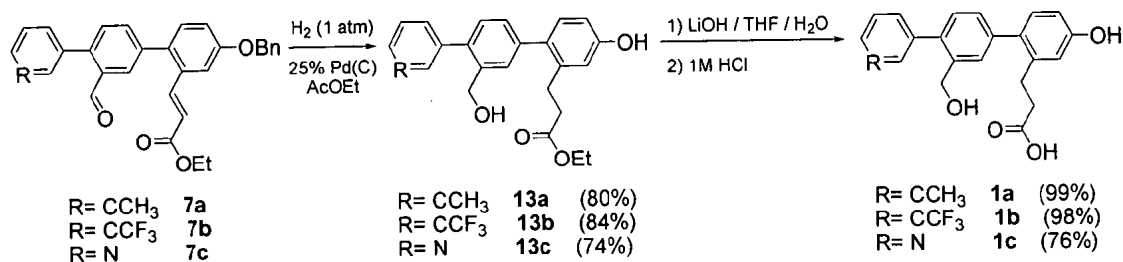
La hidrogenación catalítica de los compuestos intermedios de terfenilo **7** redujo el doble enlace, escindió el grupo bencilo y también redujo el grupo carbonilo a un grupo metilo para producir los compuestos **11**. La hidrólisis básica de los ésteres de etilo proporcionó los compuestos terfenílicos finales **12** (Esquema 6).

Esquema 6



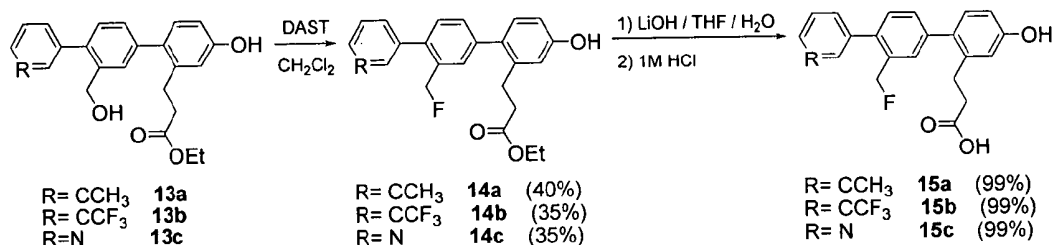
La hidrólisis básica de los ésteres 13 proporcionó los compuestos de terfenilo 1 (Esquema 7).

Esquema 7



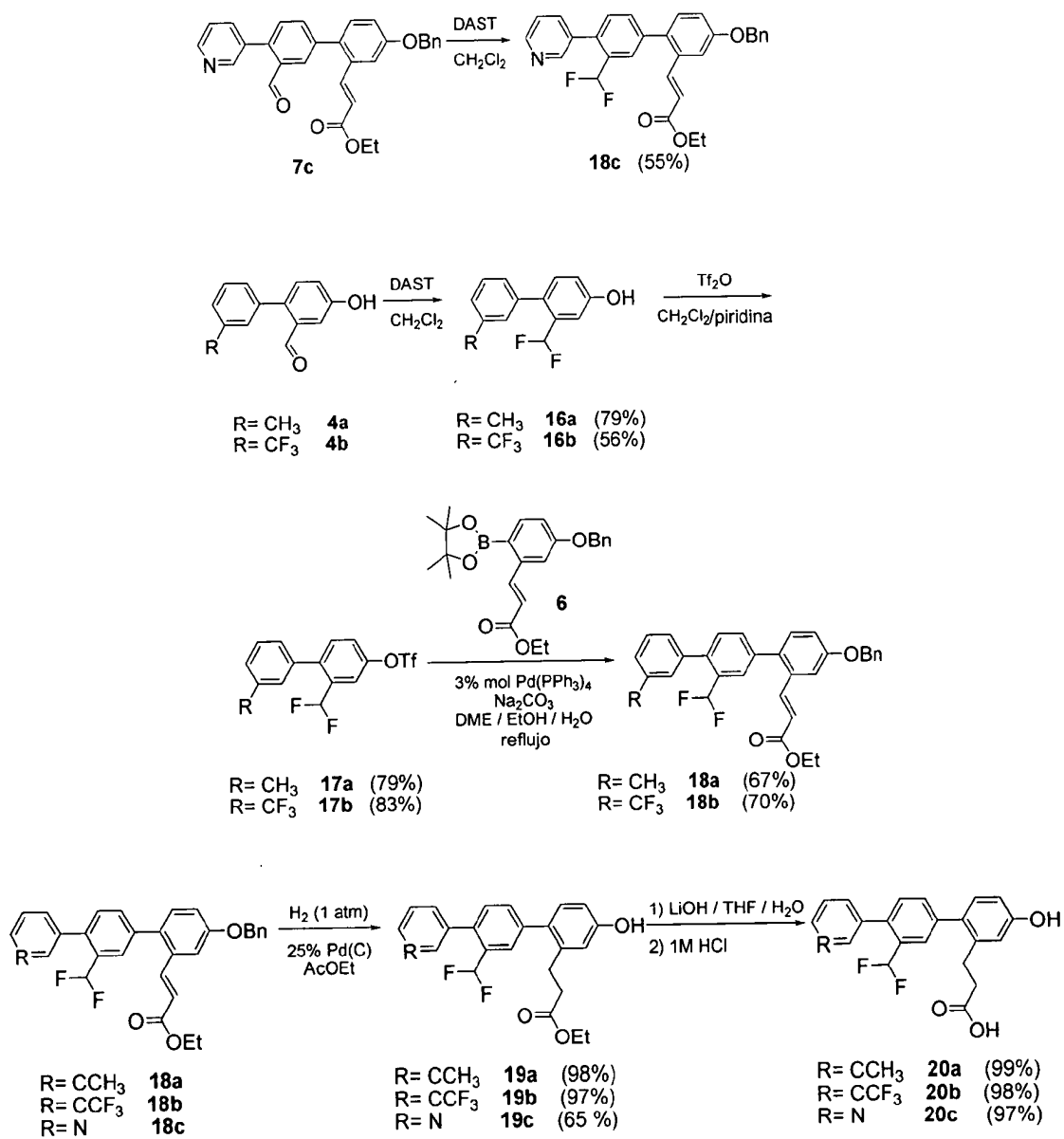
La fluoración directa del grupo hidroxilo del terfenilo 13 se llevó a cabo para producir los derivados 14. La hidrólisis básica de los ésteres de etilo 14 produjo los terfenilos fluorados finales 15 (Esquema 8).

Esquema 8



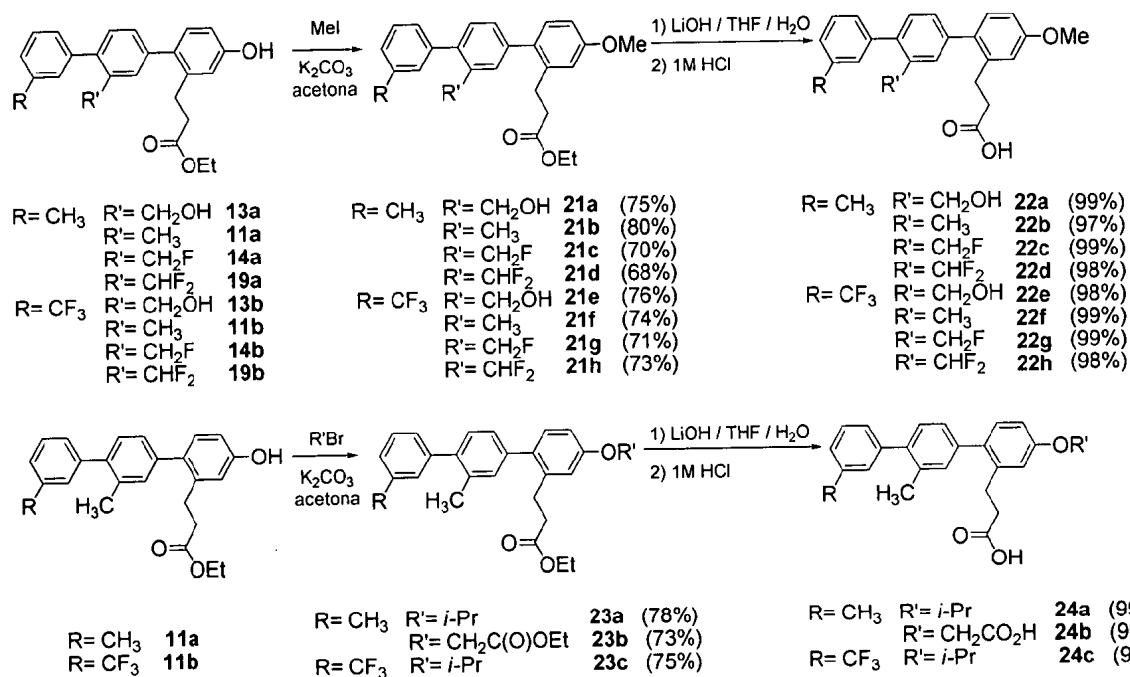
La fluoración directa del grupo aldehído de los terfenilos 7 se logró solamente en el compuesto 7c, de modo que la fluoración del grupo carbonilo debe llevarse a cabo con los bifenilos 4a,b. Se obtuvieron los terfenilos difluorados 18a,b. Después de la hidrogenación catalítica, la hidrólisis básica de los ésteres de etilo 19 produjo los terfenilos difluorados finales 20 (Esquema 9).

Esquema 9



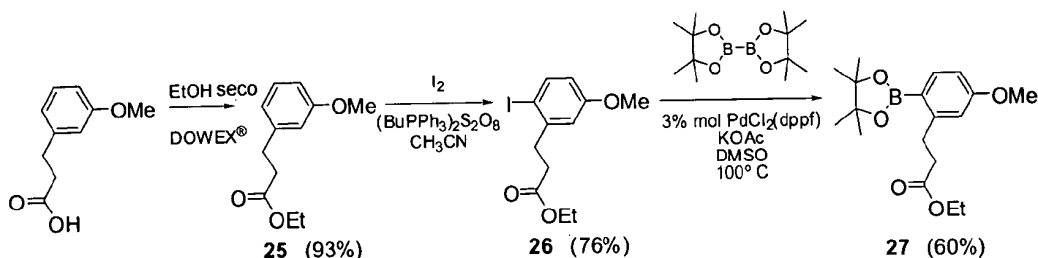
Se realizaron modificaciones de la cadena lateral alquilo en la posición fenólica de las moléculas de terfenilo para incrementar la familia de compuestos sin cambios en los residuos de terfenilo (Esquema 10).

Esquema 10



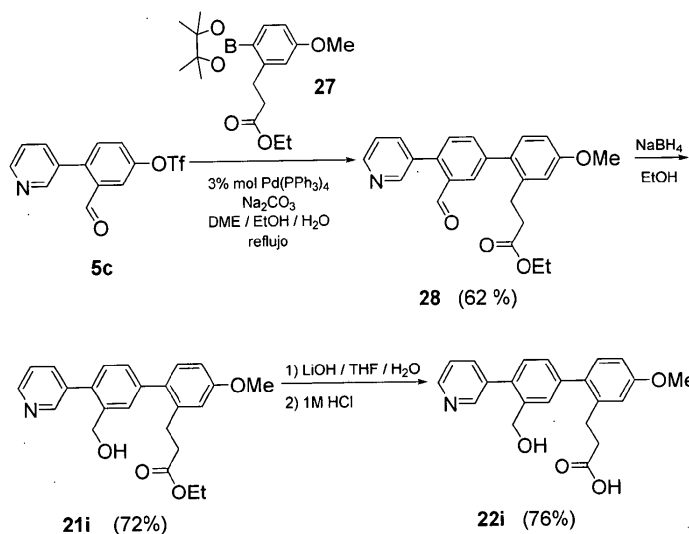
La yodación de ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico comercial, seguido por la reacción de boración de Miyaura proporcionó el boronato 27 (Esquema 11).

Esquema 11



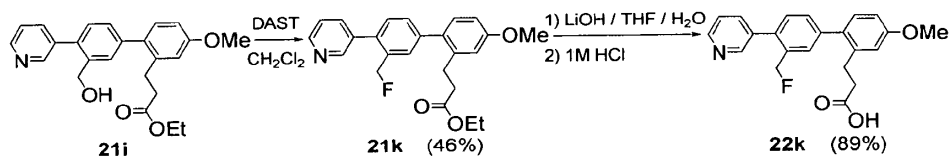
Se acopló el boronato 27 con el triflato 5c para producir el terfenilo 28 con condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente. Después de la reducción del carbonilo y la hidrólisis básica del éster etílico, se obtuvo el compuesto 22i (Esquema 12).

Esquema 12



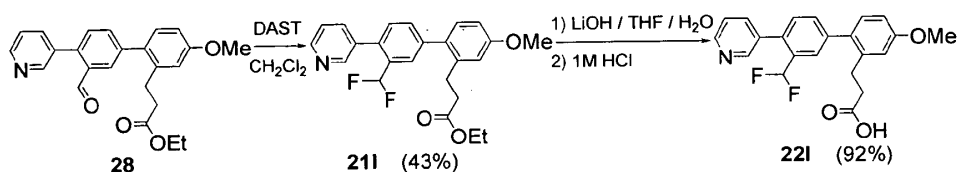
El terfenilo 22k se obtuvo a partir del compuesto 21i después de la fluoración del grupo hidroxilo y la hidrólisis básica del éster de etilo (Esquema 13).

Esquema 13



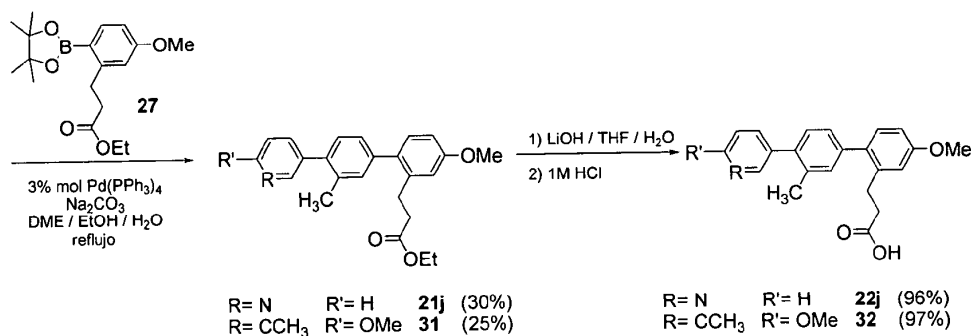
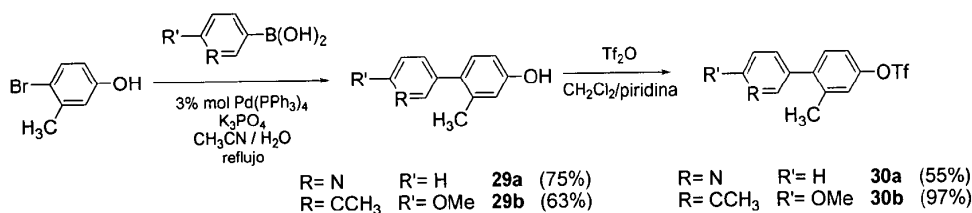
Se logró la fluoración directa del terfenilo 28 para producir el compuesto 22l (Esquema 14).

Esquema 14



Finalmente, se prepararon dos compuestos terfenílicos más (22j y 32) con la misma metodología descrita anteriormente (Esquema 15)

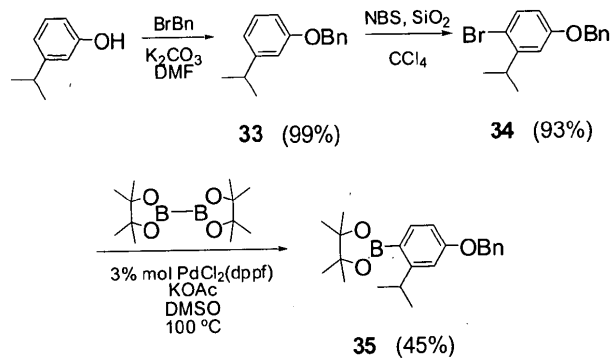
Esquema 15



Síntesis de la segunda familia terfenílica

- 5 Después de la bromación regioselectiva del 3-isopropilfenol comercial, se obtuvo el boronato 35 (Esquema 16).

Esquema 16

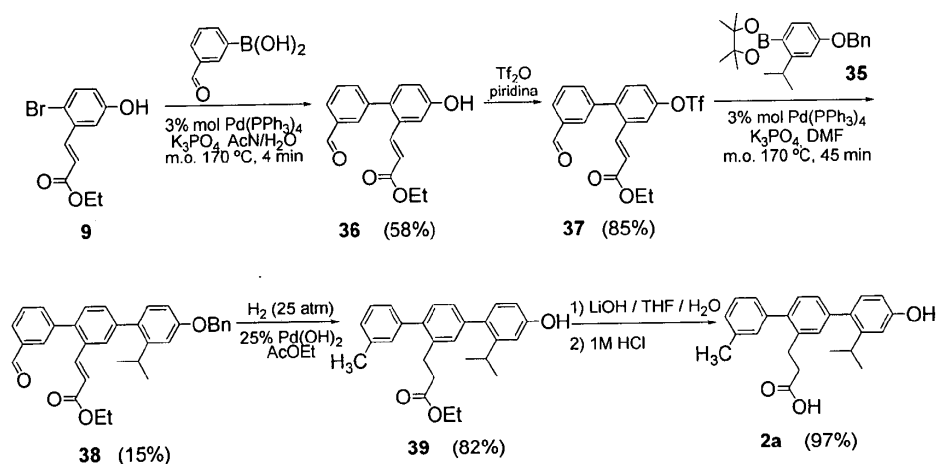


10

Se acopló este boronato con el triflato 37 para producir el nuevo derivado terfenilo 38. La hidrogenación catalítica bajo una presión alta de hidrógeno y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ causó la reducción total del grupo carbonilo y sirvió para sintetizar otro compuesto terfenílico que puede imitar a los residuos de alanina, ácido glutámico y valina (Esquema 17).

Esquema 17

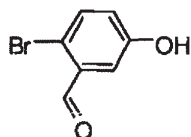
15



Procedimientos experimentales

Método General: Las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique de otra manera. Se destiló el CH_2Cl_2 a partir de hidruro de calcio antes de usarlo. Todos los otros solventes y reactivos se utilizaron tal como se recibieron, a menos que se indique de otra manera. Las reacciones se controlaron con la ayuda de cromatografía en capa fina (TLC) en placas recubiertas previamente con gel de sílice de E. Merk de 0,25 mm. La visualización se llevó a cabo con luz UV, solución acuosa de molibdato de amonio cérico o tinción con permanganato de potasio. Se realizó la cromatografía en columna instantánea con los solventes indicados en gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0,040 - 0,063 mm). Todos los compuestos son aceites incoloros, si no se indica de otra manera. Los puntos de fusión se midieron con un aparato "Büchi B-540". Se registraron los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F en un espectrómetro de 300 MHz Bruker Advance. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Las letras m, s, d, t, y q representan multiplete, singulete, doblete, triplete, y cuarteto, respectivamente. Las letras br indican que la señal es amplia. Las mediciones de espectros de masas de alta resolución se llevaron a cabo en un instrumento VGmAutospec (VG Analytical, Micromass Instruments) por parte del Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Valencia.

Ejemplo 1: 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (3)

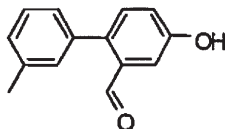


Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (10 g, 81,9 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) y se enfrió a 15 °C. A la solución agitada se le agregó bromo (15,7 g, 98,2 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 22 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se removieron los productos volátiles al vacío sin calentamiento; se evaporó conjuntamente el residuo tres veces con hexano (15 mL) y se recogió en cloroformo caliente. Después del enfriamiento, se obtuvieron 9,05 g de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído **3** como un sólido de color blanco en dos recolecciones. Rendimiento 55%. RMN ^1H (300 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 10,24 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 3,1 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 192,8, 159,3, 136,7, 136,2, 125,1, 117,3, 117,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$: 199,9472, encontrado: 199,9463; p. f.: 132 - 134 °C.

Procedimiento general para la síntesis de los bifénilos 4, 29 y 36

Se disolvieron bromoarilo (1 equiv.), ácido borónico o boronato (1,1 equiv.), fosfato de potasio (3 equiv.) y tetrakis trifenilfosfina de potasio (0,02 equiv.) en acetonitrilo / agua (7:3) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 4 h bajo una atmósfera inerte. Se vertió la mezcla de reacción y se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se removieron al vacío. Se purificó el producto de reacción sin purificar resultante por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice.

Ejemplo 2: 4-Hidroxi-3'-metilbifenil-2-carbaldehído (4a)

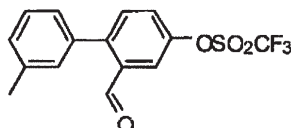


5 Rendimiento 80% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,93 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 2,42 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192,8, 155,3, 139,3, 138,1, 137,3, 134,5, 132,4, 130,9, 128,6, 128,3, 127,4, 121,4, 112,9, 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 212,0837, encontrado: 212,0827; sólido de color blanco, p. f.: 148 - 150 °C.

10 Procedimiento general para la síntesis de los triflatos 5, 17, 30 y 37

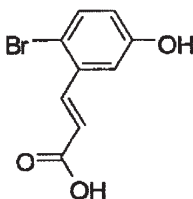
15 A una suspensión de bifenilo (1 equiv.) y piridina (3 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (30 ml), se le agregó anhídrido tríflico (1,5 equiv.) disuelto en CH_2Cl_2 seco (20 mL) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a t. a. y se la detuvo con solución saturada de NaHCO_3 (10 mL). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, concentraron al vacío y purificaron por cromatografía instantánea en gel de sílice.

Ejemplo 3: Trifluorometano sulfonato de 2-formil-3'-metilbifenil-4-ilo (5a)



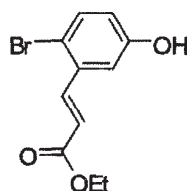
20 Rendimiento 86% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,84 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73,19 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 190,4, 148,9, 146,0, 138,6, 135,7, 135,2, 133,0, 130,7, 129,6, 128,6, 127,1, 126,1, 120,0, 118,7 (q, $^1J = 320,6$ Hz), 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: 344,0330, encontrado: 344,0325; sólido de color blanco, p. f.: 60 - 62 °C.

Ejemplo 4: Ácido (E)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil) acrílico (8)



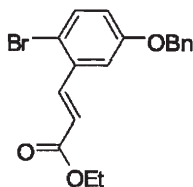
30 Se agitó una mezcla de bromoarilo 3 (5,5 g, 27,0 mmol), ácido malónico (2,85 g, 27,0 mmol), piridina (15 mL), y piperidina (0,5 mL) como catalizador toda la noche a 100 °C. Después de eso, se agregó agua (5 mL) y se neutralizó la mezcla con HCl concentrado. Se filtró y cristalizó el precipitado resultante a partir de metanol para producir 4,72 g de 7 como un sólido de color blanco. Rendimiento 71%. RMN ^1H (300 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 7,95 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,88 (br s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 168,2, 159,1, 144,4, 136,8, 135,9, 123,1, 121,2, 116,2, 104,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_3$: 241,9579, encontrado: 241,9515; p. f.: 208 - 210 °C.

40 Ejemplo 5: (E)- 3-(2-bromo-5-hidroxifenil) acrilato de etilo (9)



Se sometió a reflujo una solución de ácido acrílico 8 (4,35 g, 18,0 mmol) en etanol seco (50 mL) con una pequeña cantidad de resina ácida DOWEX^{MR} (300 mg) durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el solvente al vacío y se purificó el producto de reacción sin purificar por medio de cromatografía en gel de sílice (hexano / AcOEt en proporción 10:1) para producir 4,36 g del éster 9 como un sólido de color blanco. Rendimiento 90%. RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 8,82 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 167,5, 159,1, 144,0, 136,7, 135,9, 123,0, 121,3, 116,2, 115,8, 62,1, 15,6; HRMS (EI) m/z: calculado para C₁₁H₁₁BrO₃: 269,9892, encontrado: 269,9886; p. f.: 96 - 98 °C.

Ejemplo 6: (E)- 3-[5-(benciloxi)-2-bromofenil] acrilato de etilo (10)

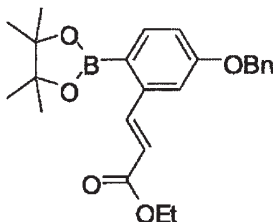


A una solución del éster 9 (4,9 g, 18,0 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se le agregó carbonato de potasio (5 g, 36,0 mmol) y bromuro de bencilo (3,38 g, 19,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se removió el solvente a presión reducida. Se suspendió en agua el producto de reacción sin purificar resultante y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se removieron los productos volátiles al vacío para producir 6,06 g del bromoarilo 10 como un sólido de color blanco. Rendimiento 93%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,2, 158,0, 142,8, 136,1, 135,1, 133,9, 128,6, 128,2, 127,4, 121,1, 118,3, 116,1, 113,6, 70,2, 60,6, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para C₁₈H₁₇BrO₃: 360,0361, encontrado: 360,0361; p. f.: 72 - 74 °C.

Procedimiento general para la síntesis de los boronatos 6, 27 y 35

Se disolvieron haloarilo (1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.), acetato de potasio (3 equiv.), y el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (0,03 equiv.) en dimetilsulfóxido anhidro (15 mL) y se calentó la mezcla resultante durante la noche a 110 °C bajo una atmósfera inerte. Luego, se removió el solvente a presión reducida y se suspendió el residuo en agua y se extrajo con AcOEt. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. Se purificó el producto de reacción sin purificar por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice.

Ejemplo 7: (E)- 3-[5-(benciloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] acrilato de etilo (6)



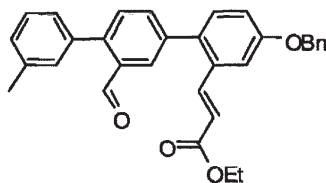
Rendimiento 60% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,1,

161,0, 145,5, 142,3, 138,1, 136,5, 128,6, 128,1, 127,4, 119,2, 115,8, 111,6, 83,8, 69,8, 60,3, 24,8, 14,3; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{24}H_{29}BO_5$: 407,2144, encontrado: 407,2103; sólido de color blanco, p. f.: 108 - 110 °C.

Procedimiento general para la síntesis de los terfenilos 7, 18, 21j, 28, 31 y 38

Se disolvieron triflato (1 equiv.), boronato (1,2 equiv.) y paladio tetrakis trifenilfosfina (0,03 equiv.) en DME / EtOH (9:1). Luego, se agregó una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (2 equiv.) a esta solución de color amarillo y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante la noche. Después de concentrar la mezcla al vacío, se recogió el residuo en agua y se extrajo con AcOEt. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron. Se purificó el producto de reacción sin purificar por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice.

Ejemplo 8: (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-formil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo



Rendimiento 85% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,07 (s, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,74 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,23 (m, 13H), 7,13 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 192,3, 166,6, 158,5, 144,9, 143,0, 139,1, 138,2, 137,2, 136,5, 134,9, 134,3, 133,7, 133,6, 131,7, 130,8, 130,6, 128,9, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 127,5, 127,3, 119,9, 116,9, 112,5, 70,2, 60,4, 21,4, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{32}H_{28}O_4$: 476,1988, encontrado: 476,1985; sólido de color blanco, p. f.: 90 - 92 °C.

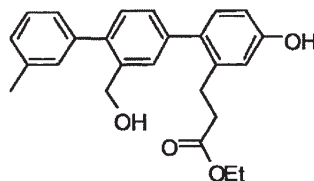
Procedimiento general para la hidrogenación de terfenilo (compuestos 11, 13, 19 y 39)

Se hidrogenó una solución de terfenilo en AcOEt (15 mL) durante la noche a temperatura ambiente bajo las siguientes condiciones:

- 1) hidróxido de paladio al 10% sobre carbono como catalizador (25% p/p) y 25 atmósferas de presión o
- 2) paladio al 10% sobre carbono como catalizador (25% p/p) y 1 atmósfera de presión.

Posteriormente, se filtró la mezcla sobre Celite y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el producto de reacción sin purificar por medio de cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo 9: 3-[4''-Hidroxil-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (13a)

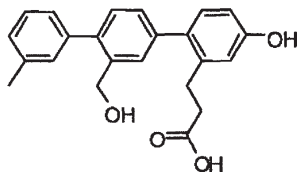


Rendimiento 80% (hexano / AcOEt en proporción 5:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 6H), 6,99 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 173,6, 155,6, 140,5, 140,3, 139,6, 139,3, 137,9, 137,7, 133,6, 131,5, 129,9, 129,2, 128,5, 128,1, 128,0, 126,2, 115,9, 113,6, 63,1, 60,7, 35,4, 28,4, 21,5, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{25}H_{26}O_4$: 390,1831, encontrado: 390,1833; sólido blanco, p. f.: 57 - 59 °C.

Procedimiento general para la hidrólisis básica de ésteres (compuestos 1, 2a, 12, 15, 20, 22 y 24)

Se disolvió el éster (1 equiv.) en una mezcla de tetrahidrofurano / agua en proporción 4:1 (5 mL), se agregó hidróxido de litio monohidratado (3 equiv.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se completó. Se removió el THF a presión reducida, se acidificó la capa acuosa con una solución de HCl 1 M, y se extrajo con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se removieron al vacío a presión reducida.

Ejemplo 10: Ácido 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (1a)

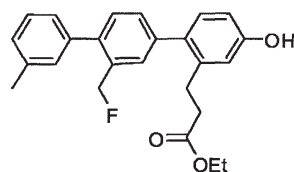


5 Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,50 - 7,12 (m, 7H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,82 - 6,62 (m, 2H), 6,08 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177,8, 155,2, 140,4, 140,2, 139,7, 139,0, 137,9, 137,2, 133,8, 131,5, 129,9 (2x), 129,3, 128,5, 128,1, 128,0, 126,2, 115,7, 113,6, 62,9, 35,0, 29,7, 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 362,1518, encontrado: 362,1516.

10 Procedimiento general para la fluoración de hidroxilos y aldehídos (compuestos 14, 16, 21k y 21l)

Se disolvieron bifenilo o terfenilo (1 equiv.) en diclorometano anhidro (10 mL), se agregó DAST (2 equiv.) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego, se hidrolizó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la capa acuosa con diclorometano, se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se removió el solvente al vacío bajo presión reducida. Se purificó el producto de reacción resultante sin purificar por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice.

Ejemplo 11: 3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (14a)

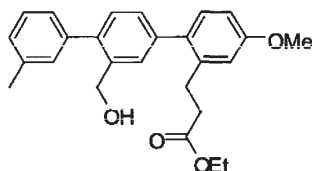


20 Rendimiento 40% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39 (s, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 6H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,25 (d, $J = 48,0$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -200,6 (t, $J = 47,9$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,3, 155,3, 140,6, 140,5, 139,7, 139,4, 137,9, 133,6, 133,1 (d, $^2J = 15,8$ Hz), 131,6, 130,5 (d, $^3J = 6,5$ Hz), 130,0 (2x), 129,9, 128,2, 128,1, 126,4, 115,7, 113,4, 82,8 (d, $1J = 163,9$ Hz), 60,6, 35,3, 28,3, 21,5, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FO}_3$: 392,1788, encontrado: 392,1786.

30 Procedimiento general para la reacción de alquilación (compuestos 21a-h y 23)

Se calentó una solución de terfenilo (1 equiv.), carbonato de potasio (2 equiv.) y haluro de alquilo (3 equiv.) en acetona (5 mL) a 70 °C en un matraz de microondas hasta su terminación. Luego, se removió el solvente al vacío y se suspendió en agua el producto de reacción sin purificar. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt y se filtró, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y removieron al vacío a presión reducida. Se purificó el producto de reacción resultante sin purificar por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice.

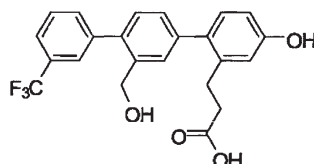
Ejemplo 12: 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (21a)



40 Rendimiento 80% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 5H), 6,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,1, 159,0, 140,4, 140,3, 139,7, 139,4, 137,9, 134,0, 131,3, 130,0, 129,9, 129,2, 128,5,

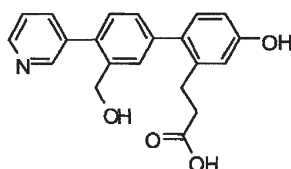
128,2, A, 128,0, 126,2, 114,6, 111,6, 63,3, 60,5, 55,3, 35,6, 28,7, 21,5, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₆H₂₈O₄: 404,1987, encontrado: 404,1992.

Ejemplo 13: Ácido 3-[4"-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (1b)



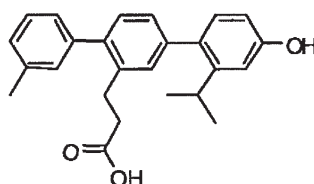
Rendimiento 98%. RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 8,40 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: -61,89 (s, 3F); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 175,0, 158,8, 143,6, 143,5, 141,5, 140,9, 139,5, 135,0, 134,7, 133,0, 131,8, 131,6 (q, ²J = 31,7 Hz), 131,4, 130,9, 130,2, 127,7 (q, ³J = 3,8 Hz), 126,4 (q, ¹J = 270,1 Hz), 125,6 (q, ³J = 3,8 Hz), 117,6, 115,1, 63,6, 36,4, 30,0; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₃H₁₉F₃O₄: 416,1235, encontrado: 416,1226; sólido de color blanco, p. f.: 124 - 126 °C.

Ejemplo 14: Ácido 3-[4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (1c)



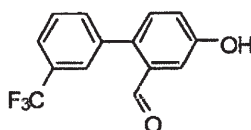
Rendimiento 76%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD + gotas de CDCl₃) δ ppm: 8,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,54 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 2,2 Hz, J₃ = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,3 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, MeOD + gotas de CDCl₃) δ ppm: 174,7, 155,9, 148,0, 146,4, 141,3, 138,5, 137,5, 136,9, 136,3, 134,6, 131,8, 130,1, 129,3, 128,8, 127,8, 122,7, 114,5, 112,2, 60,8, 34,2, 27,4; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₁H₁₉NO₄: 350,1392 (M+1), encontrado: 350,1393; Sólido blanco, p. f.: 197 - 199 °C.

Ejemplo 15: Ácido 3-[4"-hidroxi-2"-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (2a)



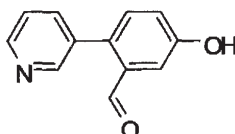
Rendimiento 97%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + gotas de MeOD) δ ppm: 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,02 - 7,15 (m, GH), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 3,00 (sep, J = 6,9 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ + gotas de MeOD) δ ppm: 175,6, 156,0, 143,0, 141,3, 141,1, 140,1, 137,7, 137,3, 132,7, 131,0, 130,1, 129,9, 129,7, 128,0, 127,6, 127,3, 126,1, 112,4, 112,2, 35,0, 29,4, 28,2, 24,1, 21,3; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₅H₂₆O₃: 374,1882, encontrado: 374,1881; sólido de color blanco, p. f.: 183 - 185 °C.

Ejemplo 16: 4-Hidroxi-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbaldehído (4b)



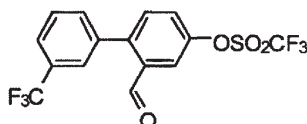
Rendimiento 82% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,89 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 2,8 Hz, 1H), 6,38 (br s, 1H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,11 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192,1, 156,2, 138,3, 137,3, 134,5, 133,6, 132,5, 131,0 (q, 2J = 32,5 Hz), 128,9, 126,6 (q, 3J = 3,7 Hz), 124,7 (q, 3J = 3,8 Hz), 122,9 (q, 1J = 270,9 Hz), 121,8, 113,6; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$: 266,0554, encontrado: 266,0537; sólido amarillo, p. f.: 100 - 102 °C.

Ejemplo 17: 5-Hidroxi-2-(piridin-3-il)benzaldehído (4c)



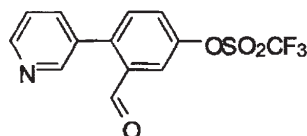
Rendimiento 99% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 4:1). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,16 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,61 (dd, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (dt, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 191,2, 157,5, 149,8, 148,3, 137,2, 134,3, 133,3, 132,6, 132,3, 123,2, 121,4, 113,6; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$: 199,0633, encontrado: 199,0607; sólido blanco, p. f.: 182 - 184 °C.

Ejemplo 18: Trifluorometano sulfonato de 2-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ilo (5b)



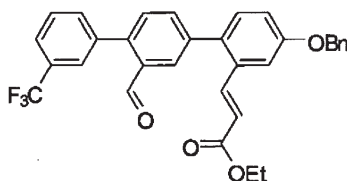
Rendimiento 90% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,90 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 433,19 (s, 3F), -73,15 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 189,3, 149,5, 144,0, 136,8, 135,3, 133,3, 133,1, 131,5 (q, 2J = 32,6 Hz), 129,3, 126,5, 126,4 (q, 3J = 3,6 Hz), 125,7 (q, 3J = 3,6 Hz), 123,7 (q, 1J = 270,8 Hz), 120,6, 118,7 (q, 1J = 318,9 Hz); HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$: 398,0047, encontrado: 398,0039.

Ejemplo 19: Trifluorometano sulfonato de 3-formil-4-(piridin-3-il)fenilo (5c)



Rendimiento 60% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 5:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,93 (s, 1H), 8,75 (dt, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 4,8 Hz, 1H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73,13 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 189,0, 150,1, 150,0, 149,6, 141,7, 137,1, 135,4, 133,2, 131,8, 126,6, 123,4, 120,8, 118,7 (q, 1J = 318,9 Hz); HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: 332,0204 (M+1), encontrado: 332,0124.

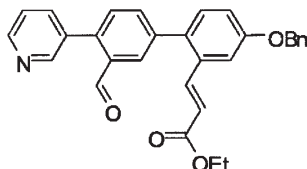
Ejemplo 20: (E)-Acrilato de 3-[4''-(Benciloxi)-2'-formil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]etileno (7b)



Rendimiento 86% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,00 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (br s, 2H), 7,67 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 h (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 5H), 7,39 (dd, J_1 = 5,7 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 =

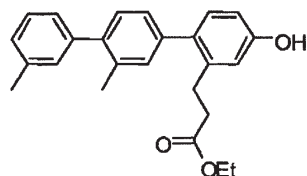
2,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,16 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191,3, 166,6, 158,7, 142,9, 142,8, 140,2, 138,4, 136,5, 135,2, 133,9, 133,8, 133,6, 133,4, 131,7, 131,1 (q, ^2J = 32,4 Hz), 130,8, 129,2, 129,0, 128,7, 128,2, 127,5, 126,5 (q, ^3J = 3,7 Hz), 125,0 (q, ^3J = 3,9 Hz), 123,9 (q, ^1J = 270,4 Hz), 120,2, 117,0, 112,7, 70,3, 60,5, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$: 530,1705, encontrado: 530,1681; sólido de color blanco, p. f.: 116 - 118 °C.

Ejemplo 21: (E)- 3-[4-(benciloxi)-3'-formil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] acrilato de etilo (7c)



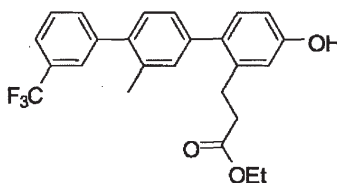
Rendimiento 82% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,02 (s, 1H), 8,71 (dd, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 2,2 Hz, J_3 = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J_1 = 7,9 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 10H), 7,09 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 190,9, 166,5, 158,6, 150,0, 149,3, 142,7, 140,4, 140,2, 137,1, 136,4, 135,1, 133,7, 133,7, 133,3, 131,6, 130,9, 129,4, 128,6, 128,1, 127,4, 123,1, 120,2, 116,9, 112,6, 70,1, 60,4, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 464,1862 (M+1), encontrado: 464,1869; sólido de color amarillento, p. f.: 126 - 128 °C.

Ejemplo 22: 3-[4"-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (11a)



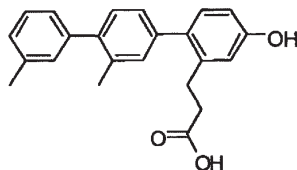
Rendimiento 90% (hexano / AcOEt en proporción 5:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,01 (m, 7H), 6,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,2, 154,9, 141,6, 140,4, 140,0, 139,5, 137,6, 135,1, 134,4, 131,5, 131,3, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,7, 126,3, 115,6, 113,2, 60,5, 35,4, 28,4, 21,5, 20,6, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 374,1882, encontrado: 374,1881.

Ejemplo 23: 3-[4"-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (11b)



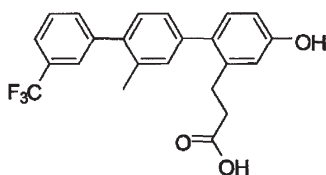
Rendimiento 83% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,12 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,05 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,2, 155,1, 142,4, 140,9, 139,5, 138,8, 135,1, 134,1, 132,6, 131,6, 131,5, 130,6 (q, ^2J = 31,9 Hz), 129,5, 128,6, 127,0, 126,0 (q, ^3J = 3,8 Hz), 124,2 (q, ^1J = 270,5 Hz), 123,6 (q, ^3J = 4,0 Hz), 115,7, 113,3, 60,5, 35,4, 28,4, 20,4, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$: 428,1599, encontrado: 428,1606.

Ejemplo 24: Ácido 3-[4"-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (12a)



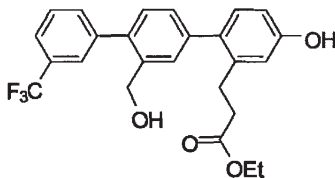
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 7H), 6,79 - 6,63 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,4, 154,9, 141,6, 140,5, 139,9, 139,1, 137,6, 135,1, 134,5, 131,6, 131,2, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,7, 126,3, 115,6, 113,4, 34,9, 28,1, 21,5, 20,6; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 346,1569, encontrado: 346,1562.

Ejemplo 25: Ácido 3-[4''-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (12b)



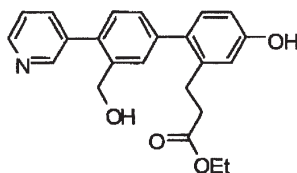
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 2,89 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,03 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,4, 155,0, 142,3, 140,7, 139,1, 138,9, 135,1, 134,2, 132,6, 131,6, 131,5, 130,6 (q, $^2J = 32,0$ Hz), 129,6, 128,6, 127,0, 126,0 (q, $^3J = 3,8$), 124,2 (q, $^1J = 270,5$ Hz), 123,6 (q, $^3J = 3,9$ Hz), 115,6, 113,4, 34,9, 28,0, 20,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$: 400,1286, encontrado: 400,1282.

Ejemplo 26: 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (13b)



Rendimiento 84% (hexano / AcOEt en proporción 4:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,68 (br s, 1H), 2,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 453,01 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,6, 155,5, 141,3, 141,1, 139,3, 138,2, 137,7, 133,5, 132,6, 131,4, 130,7 (q, $^2J = 32,0$ Hz), 129,9, 129,7, 128,8, 128,7, 126,0 (q, $^3J = 4,1$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 124,0 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 115,8, 113,5, 62,9, 60,7, 35,4, 28,4, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4$: 444,1548, encontrado: 444,1535.

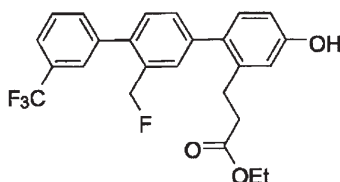
Ejemplo 27: 3-[4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (13c)



Rendimiento 74% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 1:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (td, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, $J_3 = 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 5,1$ Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,93 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,3, 156,5, 148,8, 147,3, 141,8, 139,0, 138,1, 137,6, 136,7, 135,2, 132,6, 131,3, 130,1, 129,8, 128,8,

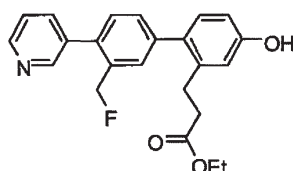
123,5, 115,9, 113,6, 62,4, 60,5, 35,3, 28,3, 14,0; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{23}H_{23}NO_4$: 378,1705 (MH), encontrado: 378,1700; sólido blanco, p. f.: 46 - 48 °C.

Ejemplo 28: 3-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (14b)



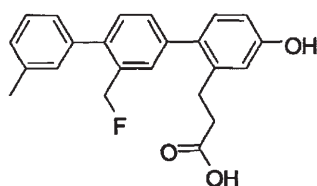
Rendimiento 35% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,73 - 7,48 (m, 5H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 48,0 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 453,04 (s, 3F), 499,0 (t, J = 48,2 Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 173,4, 155,6, 141,5, 140,5, 139,3, 139,2, 133,2, 133,1 (d, 2J = 15,6 Hz), 132,7, 131,5, 131,2 (d, 3J = 6,3 Hz), 130,8 (q, 2J = 32,4 Hz), 130,3, 130,0, 128,8, 126,0 (q, 3J = 3,4 Hz), 124,3 (q, 3J = 3,4 Hz), 124,0 (q, 1J = 272,5 Hz), 115,8, 113,5, 82,6 (d, 1J = 165,6 Hz), 60,7, 35,3, 28,3, 14,1.

Ejemplo 29: 3-[3'-(fluorometil)-4-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (14c)



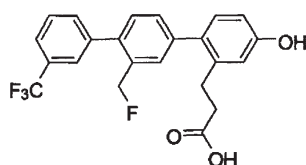
Rendimiento 35% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 5:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J_1 = 4,9 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 2,1 Hz, J_3 = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 48,0 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -197,7 (t, J = 48,0 Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172,9, 156,4, 149,2, 148,1, 142,0, 139,4, 137,4, 136,6, 136,0, 133,3 (d, 2J = 15,9 Hz), 132,5, 131,6 (d, 3J = 6,1 Hz), 131,4, 130,5, 130,2, 123,5, 116,0, 113,6, 82,6 (d, 1J = 166,1 Hz), 60,5, 35,3, 28,3, 14,1.

Ejemplo 30: Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (15a)



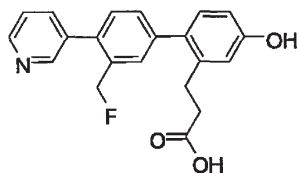
Rendimiento 99%. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,37 (s, 1H), 7,31709 (m, 6H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 47,7 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,34 (s, 13H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -200,7 (t, J = 47,9 Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 178,5, 155,1, 140,7, 140,4, 139,6, 139,1, 137,9, 133,8, 133,2 (d, 2J = 15,3 Hz), 131,7, 130,5 (d, 3J = 6,6 Hz), 130,0 (2x), 129,8, 128,2 (2x), 126,4, 115,7, 113,5, 82,8 (d, 1J = 163,9 Hz), 34,9, 28,0, 21,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{23}H_{21}FO_3$: 364,1475, encontrado: 364,1471.

Ejemplo 31: Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (15b)



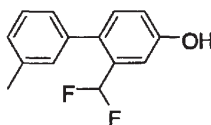
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,72 - 7,53 (m, 5H), 7,48 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 47,9$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 453,04 (s, 3F), 499,0 (t, $J = 47,9$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,7, 155,4, 141,3, 140,5, 139,3, 139,0, 133,3, 133,1 (d, $^2J = 15,9$ Hz), 132,7, 131,6, 131,1 (d, $^3J = 6,1$ Hz), 130,8 (q, $^2J = 32,4$ Hz), 130,2, 130,0, 128,8, 126,0 (q, $^3J = 3,1$ Hz), 124,3 (q, $^3J = 3,1$ Hz), 124,0 (q, $^1J = 272,5$ Hz), 115,7, 113,6, 82,6 (d, $^1J = 165,6$ Hz), 34,9, 27,9.

Ejemplo 32: Ácido 3-[3'-(fluorometil)-4-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (15c)



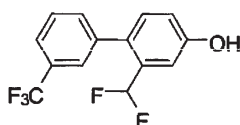
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + gotas de MeOD) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,87 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 48,1$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 + gotas de MeOD) δ ppm: -197,4 (t, $J = 48,1$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + gotas de MeOD) δ ppm: 175,4, 156,4, 148,8, 147,7, 142,0, 139,1, 137,4, 136,3, 136,0, 133,1 (d, $^2J = 15,7$ Hz), 132,0, 131,4 (d, $^3J = 5,9$ Hz), 131,1, 130,4, 129,9, 123,4, 115,5, 113,3, 82,4 (d, $^1J = 165,5$ Hz), 35,0, 28,1; sólido de color blanco, p. f.: 200 - 202 °C.

Ejemplo 33: 2-(Difluorometil)-3'-metilbifenil-4-ol (16a)



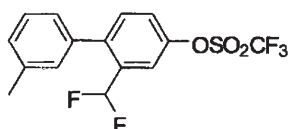
Rendimiento 79% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (dt, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 6,42 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -108,38 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 155,1, 138,3, 138,1, 134,3 (t, $^3J = 6,7$ Hz), 133,0 (t, $^2J = 21,8$ Hz), 131,7, 130,3, 128,3, 128,2, 126,6, 117,6 (t, $^4J = 1,9$ Hz), 112,9 (t, $^1J = 234,9$ Hz), 111,0 (t, $^3J = 5,3$ Hz), 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$: 234,0856, encontrado: 234,0844; aceite amarillento.

Ejemplo 34: 2-(Difluorometil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (16b)



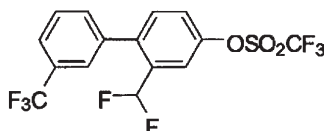
Rendimiento 56% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,96 (dt, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H), 6,36 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 5,23 (s, 1H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,19 (s, 3F), 408,56 (d, $J = 54,8$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 155,7, 139,2, 133,2 (t, $^2J = 21,9$ Hz), 132,9, 132,4 (t, $^3J = 6,4$ Hz), 131,9, 131,0 (q, $^2J = 32,2$ Hz), 128,9, 126,2 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,5 (q, $^3J = 3,7$ Hz), 124,0 (q, $^1J = 270,7$ Hz), 118,0, 112,6 (t, $^1J = 235,7$ Hz), 112,4 (t, $^3J = 5,7$ Hz); HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}$: 288,0574, encontrado: 288,0548; aceite amarillento.

Ejemplo 35: Trifluorometano sulfonato de 2-(difluorometil)-3'-metilbifenil-4-ol (17a)



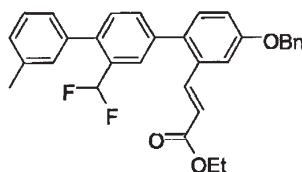
Rendimiento 79% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,59 (br s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,43 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73,22 (s, 3F), -108,83 (d, $J = 51,2$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 155,1, 138,3, 138,1, 134,3 (t, $^3J = 6,6$ Hz), 133,0 (t, $^2J = 21,8$ Hz), 131,7, 130,3, 128,3, 128,2, 126,7, 118,7 (q, $^1J = 318,9$ Hz), 117,8 (t, $^4J = 1,9$ Hz), 112,9 (t, $^1J = 234,9$ Hz), 112,0 (t, $^3J = 5,3$ Hz), 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}_3\text{S}$: 366,0349, encontrado: 366,0315.

Ejemplo 36: Trifluorometano sulfonato de 2-(difluorometil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-ilo (17b)



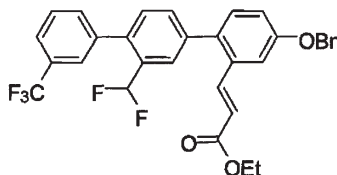
Rendimiento 83% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,36 (t, $J = 54,3$ Hz, 1H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,29 (s, 3F), -73,18 (s, 3F), -109,22 (d, $J = 54,1$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 149,3, 140,0 (t, $^3J = 6,1$ Hz), 137,6, 134,3 (t, $^2J = 22,6$ Hz), 132,6 (t, $^1J = 1,2$ Hz), 132,5, 131,4 (q, $^2J = 32,5$ Hz), 129,3, 126,1, 126,0 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 125,5 (q, $^3J = 3,7$ Hz), 123,7 (q, $^1J = 270,7$ Hz), 119,2 (t, $^3J = 6,0$ Hz), 118,8 (q, $^1J = 318,8$ Hz), 111,6 (t, $^1J = 237,4$ Hz); HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_8\text{O}_3\text{S}$: 420,0066, encontrado: 420,0030.

Ejemplo 37: (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo (18a)



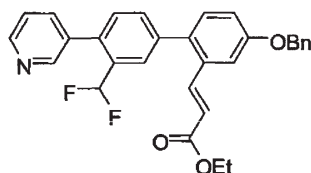
Rendimiento 67% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,66 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H), 7,43 - 7,19 (m, 10H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,01 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107,9 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,6, 158,4, 143,2, 140,3, 139,1, 138,2, 136,5, 134,6, 133,8, 131,9, 131,7 (t, $^2J = 22,1$ Hz), 131,7, 130,2, 130,1, 128,7 (2x), 128,3, 128,1, 127,5 (2x), 126,9 (t, $^3J = 4,8$ Hz), 126,5, 119,9, 117,0, 113,0 (t, $^1J = 234,7$ Hz), 112,5, 70,2, 60,5, 21,4, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_3$: 498,2007, encontrado: 498,1991; sólido de color blanco, p. f.: 124 - 126 °C.

Ejemplo 38: (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-(1,1'; 4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo (18b)



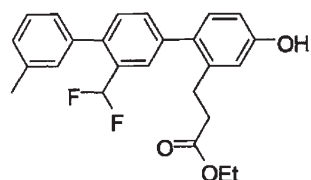
Rendimiento 70% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,65 (d, $J = 13,2$ Hz, 4H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 8H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,45 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,16 (s, 3F), -108,1 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,6, 158,6, 143,0, 140,1, 139,1, 138,5 (t, $^3J = 5,5$ Hz), 136,5, 134,3, 133,8, 132,8, 132,2, 131,8 (t, $^2J = 22,3$ Hz), 131,7, 131,0 (q, $^2J = 32,6$ Hz), 130,2, 129,0, 128,7 (2x), 128,2, 127,5 (2x), 127,2 (t, $^3J = 5,2$ Hz), 126,2 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,8 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 123,9 (q, $^1J = 272,4$ Hz), 120,1, 117,0, 112,8 (t, $^1J = 237,2$ Hz), 112,6, 70,3, 60,5, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{O}_3$: 552,1724, encontrado: 552,1725.

Ejemplo 39: (E)- 3-[4-(benciloxi)-3'-(difluorometil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] acrilato de etilo (18c)



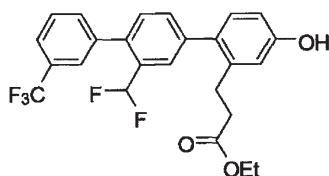
Rendimiento 55% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,70 (dd, $J = 4,7$ Hz, 1,6 Hz, 2H), 7,77 (ddd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, $J_3 = 1,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 9H), 7,32 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107,99 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,6, 158,6, 149,8, 149,2, 143,0, 140,2, 139,2, 136,8, 136,5, 136,3 (t, $^3J = 5,7$ Hz), 134,2, 133,8, 132,2, 132,1 (t, $^2J = 21,9$ Hz), 131,7, 130,4, 128,7, 128,2, 127,5, 127,3 (t, $^3J = 5,6$ Hz), 123,2, 120,2, 117,0, 114,0, 112,8 (t, $^1J = 237,5$ Hz), 112,6, 70,2, 60,5, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_3$: encontrado: ; sólido de color amarillento, p. f.: 93 - 95 °C.

Ejemplo 40: 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1'; 4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (19a)



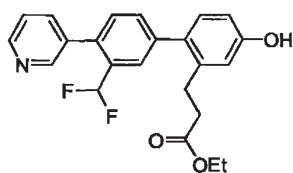
Rendimiento 98%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107,8 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,4, 155,6, 140,8, 139,9 (t, $^3J = 6,2$ Hz), 139,4, 138,3, 138,1, 133,2, 131,6, 131,5 (t, $^2J = 21,7$ Hz), 131,4, 130,2, 130,1, 128,6, 128,3, 126,5, 126,4 (t, $^2J = 5,0$ Hz), 115,8, 113,5 (t, $^1J = 234,6$ Hz), 113,1, 60,7, 35,3, 28,3, 21,4, 14,0; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_3$: 410,1694, encontrado: 410,1706.

Ejemplo 41: 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1'; 4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (19b)



Rendimiento 97%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 7,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J_1 = 30,1$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 6,43 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,1 (s, 3F), -107,9 (d, $J = 54,8$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,4, 155,3, 141,7, 139,3, 139,2, 138,1 (t, $^3J = 6,0$ Hz), 132,8, 131,7, 131,6 (t, $^2J = 22,0$ Hz), 131,5, 131,0 (q, $^2J = 32,4$ Hz), 130,2, 128,9, 126,8 (t, $^3J = 5,1$ Hz), 126,2 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,7 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 123,9 (q, $^1J = 272,6$ Hz), 115,8, 113,6, 112,9 (t, $^1J = 236,9$ Hz), 60,8, 35,3, 28,3, 14,0; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_3$: 464,1411, encontrado: 464,1424.

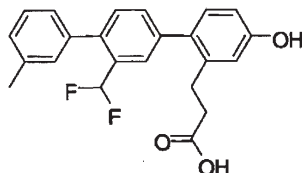
Ejemplo 42: 3-[3'-(difluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (19c)



Rendimiento 65% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 4:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,70 (dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7,83 (ddd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, $J_3 = 1,8$ Hz, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12

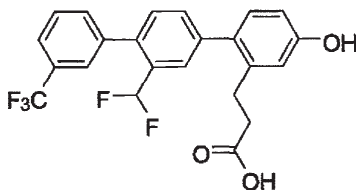
(d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -107,7 (d, J = 54,8 Hz, 2F); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172,9, 156,6, 149,2, 148,5, 142,2, 139,4, 137,5, 135,3 (t, ³J = 5,7 Hz), 134,9, 132,2, 131,9 (t, ²J = 23,1 Hz), 131,5, 130,4, 127,1 (t, ³J = 5,4 Hz), 123,5, 116,0, 113,7, 113,0 (t, ¹J = 236,1 Hz), 60,5, 35,3, 28,2, 14,1.

Ejemplo 43: Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4"-hidroxi-3-metil-(1,1'; 4',1'")terfenil-2"-il]propiónico (20a)



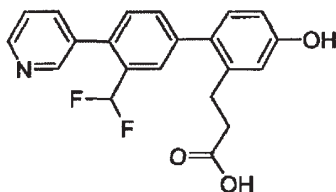
Rendimiento 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,60 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -107,81 (d, J = 55,0 Hz, 2F); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178,4, 155,3, 140,7, 140,0 (t, ³J = 6,2 Hz), 139,1, 138,3, 138,2, 133,4, 131,7, 131,6 (t, ²J = 21,6 Hz), 131,4, 130,2, 130,1, 128,6, 128,3, 126,6, 126,4 (t, ²J = 4,9 Hz), 115,7, 113,6, 113,1 (t, ¹J = 234,6 Hz), 34,9, 27,9, 21,4; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₃H₂₀F₂O₃: 382,1381, encontrado: 382,1377; sólido de color blanco, p. f.: 40 - 42 °C.

Ejemplo 44: Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4"-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'")terfenil-2"-il]propiónico (20b)



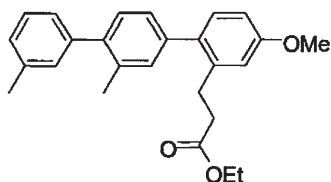
Rendimiento 98%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,76 - 7,57 (m, 5H), 7,41 (dd, J₁ = 27,2 Hz, J₂ = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63,1 (s, 3F), -108,0 (d, J = 54,8 Hz, 2F); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178,5, 155,5, 141,6, 139,2, 139,1, 138,2 (t, ³J: 6,2 Hz), 133,1, 132,8, 131,6 (t, ²J= 22,0 Hz), 131,6, 131,0 (q, ²J = 32,5 Hz), 130,3, 128,9, 126,8 (t, ³J = 5,3 Hz), 126,2 (q, ³J = 3,3 Hz), 124,7 (q, ³J = 3,3 Hz), 123,9 (q, ¹J = 272,3 Hz), 115,8, 113,7, 112,9 (t, ¹J = 237,0 Hz), 34,8, 27,9; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₃H₁₇F₅O₃: 435,1020 (M-1), encontrado: 435,1029; sólido de color blanco, p. f.: 131 - 133 °C.

Ejemplo 45: Ácido 3-[3'-(difluorometil)-4"-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2"-il]propiónico (20c)



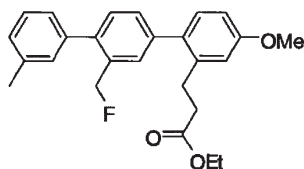
Rendimiento 97%. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm: 8,60 (dd, J₁ = 4,7 Hz, J₂ = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 2,1 Hz, J₃ = 1,8 Hz, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J₁ = 8,3, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (1, J = 7,8 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (282 MHz, MeOD) δ ppm: 407,9 (d, J = 54,8 Hz, 2F); RMN ¹³C (75 MHz, MeOD) δ ppm: 176,5, 158,6, 150,2, 149,5, 143,9, 140,7, 139,1, 136,9 (t, ³J= 5,0 Hz), 133,4 (t, ²J= 21,7 Hz), 133,2, 133,1, 132,3, 132,0, 128,3 (t, ³J = 6,1 Hz), 125,0, 116,8, 115,1 (t, ¹J = 236,5 Hz), 114,6, 36,2, 29,5; sólido de color blanco, p. f.: 211 - 213 °C.

Ejemplo 46: 3-[4"-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1'; 4',1'")terfenil-2"-il] propionato de etilo (21b)



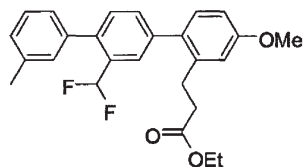
Rendimiento 75% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 7H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 4,0,2 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,9, 158,9, 141,6, 140,4, 140,0, 139,4, 137,6, 135,0, 134,4, 131,3, 131,3, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,7, 126,3, 114,5, 111,5, 60,4, 55,3, 35,5, 28,6, 21,5, 20,6, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 388,2038, encontrado: 388,2042.

Ejemplo 47: 3-[2'-(fluorometil)-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (21c)



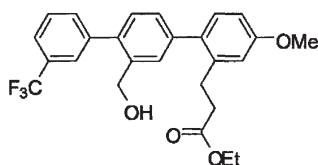
Rendimiento 70% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 48,0$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -201,04 (t, $J = 48,0$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,8, 159,1, 140,6 (d, $^3J = 4,5$ Hz), 140,5, 139,7, 139,4, 137,9, 133,7, 133,2 (d, $^2J = 15,9$ Hz), 131,3, 130,5, 130,4, 130,0, 129,9, 129,8, 128,1 (d, $^3J = 3,4$ Hz), 126,3, 114,5, 111,6, 82,8 (d, $^1J = 164,1$), 60,4, 55,3, 35,4, 28,5, 21,5, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FO}_3$: 406,1944, encontrado: 406,1921.

Ejemplo 48: 3-[2'-(difluorometil)-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (21d)



Rendimiento 68% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,62 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107,87 (d, $J = 55,0$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,7, 159,3, 140,8, 139,9 (t, $^3J = 6,6$ Hz), 139,4, 138,3, 138,1, 133,3, 131,5 (t, $^2J = 21,5$ Hz), 131,3, 130,2, 130,1, 128,6, 128,3, 126,6, 126,4 (t, $^3J = 5,0$ Hz), 114,6, 113,1 (t, $^1J = 234,6$ Hz), 111,7, 60,4, 55,3, 35,4, 28,4, 21,4, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_3$: 424,1850, encontrado: 424,1820.

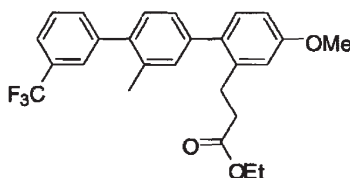
Ejemplo 49: 3-[2'-(hidroximetil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (21e)



Rendimiento 76% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,73 (s, 1H), 7,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,02 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,1, 159,1, 141,2, 141,1, 139,3, 138,2, 137,9, 133,8, 132,6, 131,2, 130,6 (q, $^2J = 32,0$ Hz), 129,9, 129,7, 128,7, 128,6, 126,0 (q,

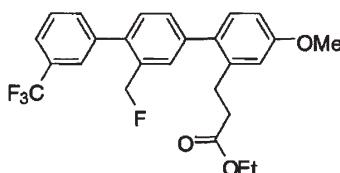
$^3J = 3,7$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,7$ Hz), 124,0 (q, $^3J = 3,7$ Hz), 114,6, 111,7, 62,9, 60,5; 55,2, 35,5, 28,6, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{26}H_{25}F_3O_4$: 458,1705, encontrado: 458,1685.

Ejemplo 50: 3-[2'-metil-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (21f)



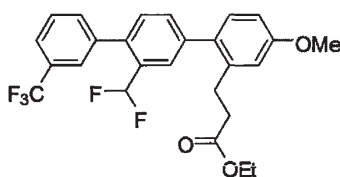
Rendimiento 74% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,23 - 7,11 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -63,01 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172,8, 159,0, 142,4, 140,9, 139,3, 138,8, 135,0, 134,1, 132,6, 132,6, 131,5, 131,2, 130,5 (q, $^2J = 32,2$ Hz), 129,5, 128,5, 127,0, 126,0 (q, $^3J = 3,7$ Hz), 124,2 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 123,6 (q, $^3J = 3,7$ Hz), 114,5, 111,6, 60,3, 55,2, 35,4, 28,5, 20,4, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{26}H_{25}F_3O_3$: 465,1653 (M+Na), encontrado: 465,1664.

Ejemplo 51: 3-[2'-(fluorometil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"- il] propionato de etilo (21g)



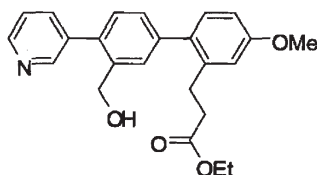
Rendimiento 71% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 48,0$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -63,12 (s, 3H), -199,34 (t, $J = 48,0$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172,7, 159,3, 141,5, 140,6, 139,4, 139,2 (d, $^3J = 4,1$ Hz), 133,4, 133,2 (d, $^2J = 15,8$ Hz), 131,3, 131,2, 131,1, 130,7 (q, $^2J = 32,1$ Hz), 130,3 (d, $^3J = 3,5$ Hz), 130,0, 128,8, 126,41 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,3 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,7$ Hz), 114,5, 111,7, 82,6 (d, $^1J = 164,9$ Hz), 60,4, 55,3, 35,4, 28,5, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{26}H_{24}F_4O_3$: 460,1662, encontrado: 460,1690.

Ejemplo 52: 3-[2'-(difluorometil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"- il] propionato de etilo (21h)



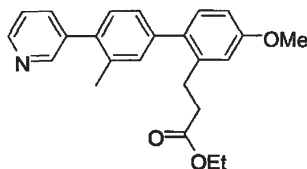
Rendimiento 73% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,64 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 6,44 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -63,16 (s, 3F), -108,04 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172,7, 159,4, 141,8, 139,4, 139,3, 138,1 (t, $^3J = 6,3$ Hz), 133,0, 132,8, 131,7, 131,6 (t, $^2J = 21,8$ Hz), 131,3, 131,0 (q, $^2J = 32,2$ Hz), 130,2, 128,9, 126,8 (t, $^3J = 5,4$ Hz), 126,2 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,7 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 114,7, 112,9 (t, $^1J = 235,6$ Hz), 111,8, 60,5, 55,3, 35,4, 28,4, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $C_{26}H_{23}F_5O_3$: 478,1567, encontrado: 478,1513.

Ejemplo 53: 3-[3'-(hidroximetil)-4"-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (21i)



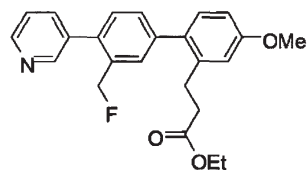
Se disolvió el terfenilo 28 (102 mg, 0,26 mmol) en etanol seco (10 mL) y se enfrió la solución resultante con un baño de hielo. Luego, se agregó lentamente borohidruro de sodio (1,5 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se hidrolizó la reacción con agua (1 mL), y se removió el etanol a presión reducida. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y removieron al vacío a presión reducida. Se purificó el producto de reacción sin purificar por medio de cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂ / AcOEt en proporción 1:1) para obtener 74 mg de 21i. Rendimiento 72%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dt, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,28 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,88 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173,0, 159,0, 149,6, 148,2, 141,4, 139,3, 138,4, 136,8, 136,2, 135,8, 133,7, 131,2, 130,0, 129,9, 128,7, 123,1, 114,6, 111,6, 62,6, 60,5, 55,2, 35,5, 28,5, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₄H₂₅NO₄: 391,1784, encontrado: 391,1768.

Ejemplo 54: 3-[4-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (21j)



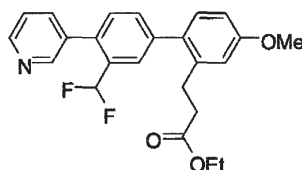
Rendimiento 30% (CH₂Cl₂ / AcOEt en proporción 20:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 2,2 Hz, J₃ = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 4,8 Hz, J₃ = 0,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172,8, 159,0, 150,0, 148,1, 141,1, 139,3, 137,2, 136,5, 135,4, 134,0, 131,6, 131,3, 129,7, 127,1, 123,0, 114,5, 111,6, 60,4, 55,3, 35,4, 28,5, 20,4, 14,2.

Ejemplo 55: 3-[3'-(fluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (21k)



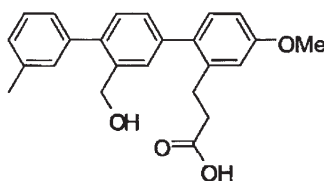
Rendimiento 46% (CH₂Cl₂ / AcOEt en proporción 5:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dt, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 48,0 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: 498,37 (t, J = 48,8 Hz, 1F); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172,7, 159,2, 149,8, 148,8, 141,6, 139,3, 137,0 (d, ³J = 3,8 Hz), 136,7, 136,6, 135,4, 133,3 (d, ²J = 15,8 Hz), 131,4, 131,3, 130,4 (d, ³J = 3,5 Hz), 130,1, 123,1, 114,5, 111,7, 85,1 (d, ¹J = 164,9 Hz), 60,4, 55,3, 35,4, 28,4, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₄H₂₄FNO₃: 393,1740, encontrado: 393,1713.

Ejemplo 56: 3-[3'-(difluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (21 l)



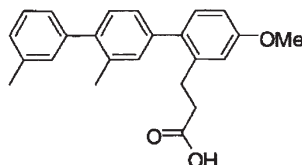
Rendimiento 43% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,69 (dd, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 2H), 7,76 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107,88 (d, $J = 56,1$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,6, 159,4, 149,9, 149,2, 141,9, 139,3, 136,8, 135,8 (t, $^3J = 5,8$ Hz), 134,3, 132,9, 131,9 (t, $^2J = 21,9$ Hz), 131,8, 131,3, 130,4, 126,9 (t, $^3J = 5,4$ Hz), 123,1, 114,6, 112,9 (t, $^1J = 235,8$ Hz), 111,8, 60,4, 55,3, 35,4, 28,4, 14,1; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3$: 411,1646, encontrado: 411,1658.

Ejemplo 57: Ácido 3-[2'-(hidroximetil)-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"- il]propiónico (22a)



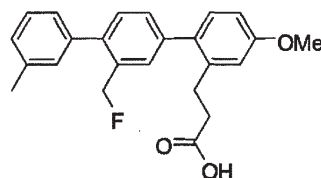
Rendimiento 97%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 5H), 7,12 (t, $J = 3,1$ Hz, 2H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177,5, 159,0, 140,3, 140,3, 139,8, 139,0, 137,9, 137,7, 134,1, 131,3, 129,9, 129,3, 128,5, 128,1, 128,0, 126,2, 114,6, 111,7, 63,1, 55,3, 35,2, 28,4, 21,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 376,1674, encontrado: 376,1657.

Ejemplo 58: Ácido 3-[4"-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"- il]propiónico (22b)



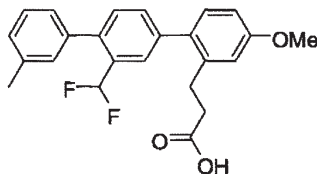
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 - 7,02 (m, 7H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,5, 158,9, 141,6, 140,5, 139,9, 139,0, 137,6, 135,1, 134,4, 131,4, 131,2, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,7, 126,3, 114,5, 111,6, 55,3, 35,1, 28,3, 21,5, 20,6; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 360,1725; encontrado: 360,1727.

Ejemplo 59: Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"- il]propiónico (22c)



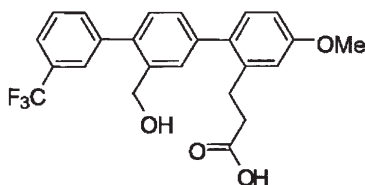
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,18 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 48,0$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -201,25 (t, $J = 47,9$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,1, 159,2, 140,7 (d, $^3J = 4,4$ Hz), 140,5, 139,7, 139,0, 138,0, 133,8, 133,3 (d, $^2J = 15,9$ Hz), 131,4, 130,5, 130,4, 130,0, 129,9, 129,8, 128,2 (d, $^3J = 4,9$ Hz), 126,4, 114,6, 111,8, 82,8 (d, $^1J = 164,3$ Hz), 55,3, 35,0, 28,3, 21,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FO}_3$: 378,1631, encontrado: 378,1637.

Ejemplo 60: Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (22d)



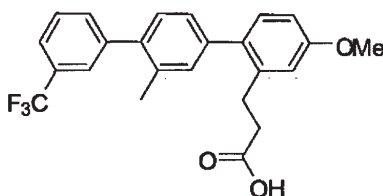
Rendimiento 98%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 407,88 (d, $J = 55,9$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,7, 159,3, 140,7, 140,0 (t, $^3J = 6,3$ Hz), 139,0, 138,3, 138,1, 133,4, 131,6 (t, $^2J = 20,4$ Hz), 131,4, 131,3 (2x), 130,2, 130,1, 128,6, 128,3, 126,6, 126,4 (t, $^3J = 4,8$ Hz), 114,6, 113,1 (t, $^1J = 234,7$ Hz), 111,8, 55,3, 35,0, 28,1, 21,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_3$: 396,1537, encontrado: 396,1527.

Ejemplo 61: Ácido 3-[2'-(hidroximetil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (22e)



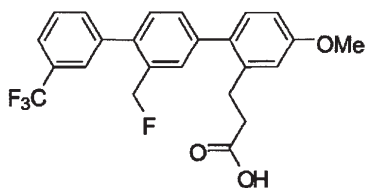
Rendimiento 98%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 433,05 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177,5, 159,2, 141,3, 141,2, 139,0, 138,3, 137,7, 133,8, 132,6, 131,3, 130,7 (q, $^2J = 32,1$ Hz), 130,0, 129,8, 128,9, 128,7, 126,0 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,6$ Hz), 124,0 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 114,7, 111,8, 62,9, 55,3, 35,2, 28,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: 430,1392, encontrado: 430,1314.

Ejemplo 62: Ácido 3-[2'-metil-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (22f)



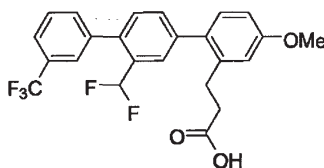
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,70 - 7,52 (m, 4H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,02 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,9, 159,0, 142,4, 140,8, 138,9, 138,9, 135,1, 134,1, 132,6, 131,5, 131,4, 130,5 (q, $^2J = 32,1$ Hz), 129,6, 128,5, 127,0, 126,0 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,2 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 123,6 (q, $^3J = 3,5$ Hz), 114,6, 111,7, 55,3, 35,1, 28,2, 20,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$: 413,1365 (M-1); encontrado: 413,1366.

Ejemplo 63: Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (22g)



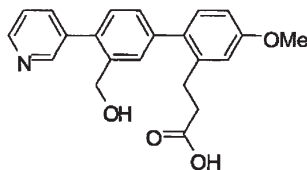
Rendimiento 99%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 47,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,09 (s, 3F), -199,50 (t, $J = 47,9$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,2, 159,3, 141,4, 140,6, 139,3 (d, $^3J = 4,2$ Hz), 139,0, 133,4, 133,2 (d, $^2J = 15,8$ Hz), 131,4, 131,1, 131,0, 130,8 (q, $^2J = 32,1$ Hz), 130,2 (d, $^3J = 3,3$ Hz), 130,0, 128,8, 126,1 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,3 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,1 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 114,7, 111,8, 82,6 (d, $^1J = 165,1$ Hz), 55,3, 35,0, 28,2; HRMS (EI) m/z ; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_3$: 432,1349, encontrado: 432,1337.

Ejemplo 64: Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4"-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (22h)



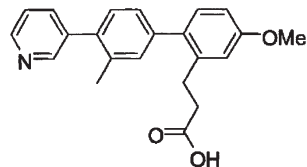
Rendimiento 98%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 6,40 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 453,15 (s, 3F), -108,02 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); 130 NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 159,4, 141,7, 139,3, 138,1 (t, $^3J = 6,0$ Hz), 133,0, 132,8, 131,7, 131,7 (t, $^2J = 19,5$ Hz), 131,3, 131,0 (q, $^2J = 32,4$ Hz), 130,2, 128,9, 126,8 (t, $^3J = 5,4$ Hz), 126,2 (q, $^3J = 3,4$ Hz), 124,7 (q, $^3J = 3,9$ Hz), 124,0 (q, $^1J = 270,8$ Hz), 114,7, 112,9 (t, $^1J = 235,6$ Hz), 111,7, 55,3, 29,7, 28,3; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_3$: 450,1254, encontrado: 450,1260.

Ejemplo 65: Ácido 3-[3'-(hidroximetil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (22i)



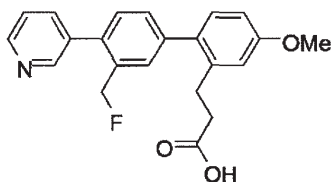
Rendimiento 76%. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (dt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 4,44 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 173,7, 158,6, 149,3, 148,1, 140,6, 139,6, 139,4, 136,4, 135,6, 134,9, 133,4, 130,8, 129,4, 129,2, 127,8, 123,1, 114,3, 111,4, 60,7, 55,0, 34,7, 27,8; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 363,1471, encontrado: 363,1420; aceite de color amarillento, p. f.: 174 - 176 °C.

Ejemplo 66: Ácido 3-[4-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (22j)



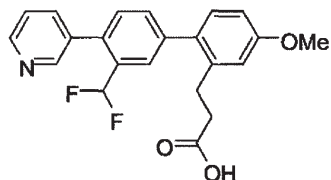
Rendimiento 96%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177,5, 159,1, 148,9, 146,6, 141,4, 139,6, 137,9, 137,6, 135,9, 135,4, 134,0, 131,6, 131,1, 129,7, 127,2, 123,4, 114,5, 111,5, 55,3, 35,7, 28,7, 20,4; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 348,1600 (M+1), encontrado: 348,1595; sólido de color blanco, p. f.: 153 - 155 °C.

Ejemplo 67: Ácido 3-[3'-(fluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (22k)



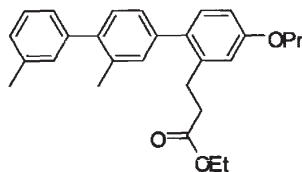
Rendimiento 89%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 - 7,47 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 48,3$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 497,91 (t, $J = 48,1$ Hz, 1F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 159,3, 148,8, 147,6, 141,9, 139,6, 137,7, 136,6, 136,0, 133,3 (d, $^2J = 17,6$ Hz), 133,2, 131,5 (d, $^3J = 5,7$ Hz), 131,2, 130,5, 130,2, 123,5, 114,6, 111,5, 82,5 (d, $^1J = 164,5$ Hz), 55,2, 35,8, 28,6; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$: 365,1427, encontrado: 365,1400; sólido amarillento.

Ejemplo 68: Ácido 3-[3'-(difluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico (22I)



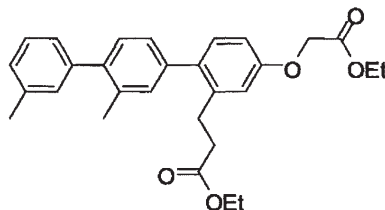
Rendimiento 86%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: 407,94 (d, $J = 54,7$ Hz, 2F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 176,6, 159,4, 148,9, 147,9, 142,1, 139,5, 137,8, 135,3 (t, $^3J = 5,6$ Hz), 134,9, 132,9, 131,9 (t, $^2J = 21,7$ Hz), 131,2, 130,5, 127,0 (t, $^3J = 5,2$ Hz), 123,5, 114,6, 113,0 (t, $^1J = 236,1$ Hz), 111,7, 55,3, 35,5, 28,5; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 383,1333, encontrado: 383,1313; sólido de color blanco.

Ejemplo 69: 3-[3,2'-dimetil-4"-propoxi-(1,1'; 4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (23a)



Rendimiento 78% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 6H), 6,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,80 (sex, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,9, 158,4, 141,7, 140,3, 140,1, 139,3, 137,6, 135,0, 134,2, 131,3, 130,0, 129,5, 127,9, 127,4, 126,7, 126,3, 115,1, 112,1, 69,5, 60,3, 35,5, 28,6, 22,6, 21,5, 20,5, 14,2, 10,5; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$: 439,2249 (M+Na), encontrado: 439,2245.

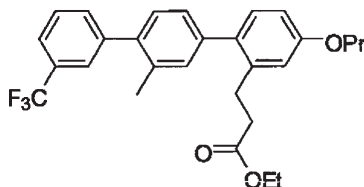
Ejemplo 70: 3-[4"-(etoxicarbonilmetoxi)-3,2'-dimetil-(1,1'; 4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (23h)



Rendimiento 73% (hexano / AcOEt en proporción 7:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,32 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 7H), 6,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1Q), 4,65 (s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,09 (q,

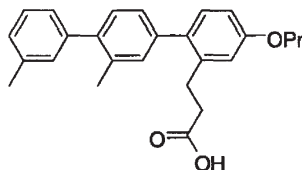
J = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,8, 168,9, 157,1, 141,6, 140,5, 139,8, 139,6, 137,6, 135,5, 135,1, 131,4, 131,2, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,7, 126,3, 115,4, 112,0, 65,5, 61,4, 60,4, 35,4, 28,5, 21,5, 20,5, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5$: 483,2147 (M+Na), encontrado: 483,2140.

Ejemplo 71: 3-[2'-metil-4''-propoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo (23c)



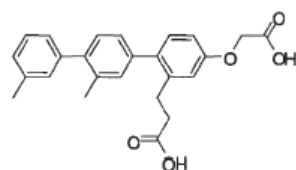
Rendimiento 75% (hexano / AcOEt en proporción 20:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,68 - 7,51 (m, r 4H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (sex, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,05 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,9, 158,6, 142,4, 141,0, 139,3, 138,7, 135,0, 133,9, 132,6, 131,5, 131,2, 130,6 (q, 2J = 31,9 Hz), 129,5, 128,6, 127,0, 126,0 (q, 3J = 3,8 Hz), 124,2 (q, 1J = 270,5 Hz), 123,6 (q, 3J = 4,0 Hz), 115,1, 112,1, 69,5, 60,4, 35,5, 29,7, 28,5, 22,6, 20,4, 14,2, 10,6.

Ejemplo 72: Ácido 3-[3,2'-dimetil-4''-propoxi-(1,1'; 4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (24a)



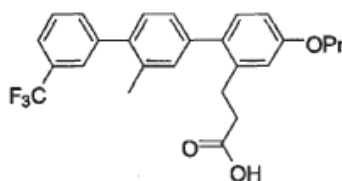
Rendimiento 99%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,15 (m, 6H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (sex, J = 7,1 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179,1, 158,5, 141,6, 140,4, 140,0, 138,8, 137,6, 135,1, 134,2, 131,3, 131,2, 130,0, 129,6, 127,9, 127,4, 126,7, 126,3, 115,1, 112,2, 69,5, 35,2, 28,2, 22,6, 21,4, 20,5, 10,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 387,1960 (M-1), encontrado 387,1955,

Ejemplo 73: Ácido 3-[4''-(carboximetoxi)-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (24b)



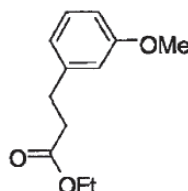
Rendimiento 99%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,13 (m, 6H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,6 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2H), 3,02 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179,4, 174,8, 156,7, 141,5, 140,6, 139,5, 139,2, 137,6, 135,7, 135,2, 131,5, 131,1, 130,0, 129,6, 127,9, 127,5, 126,6, 126,3, 115,2, 112,3, 64,8, 34,9, 28,1, 21,4, 20,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 403,1545 (M-1), encontrado 403,1543; sólido de color blanco, p. f.: 130 - 132 °C,

Ejemplo 74: Ácido 3-[2'-metil-4''-propoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico (24c)



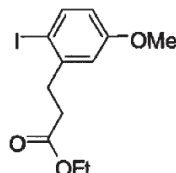
Rendimiento 99%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,69 - 7,50 (m, 4H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1 H), 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,83 (sex, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63,03 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177,9, 158,6, 142,4, 140,9, 139,3, 138,8, 135,1, 133,9, 132,6, 131,5, 131,3, 130,6 (q, $^2J = 31,8$ Hz), 129,6, 128,5, 127,0, 126,1 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 124,2 (q, $^1J = 270,5$ Hz), 123,6 (q, $^3J = 3,8$ Hz), 115,1, 112,2, 69,6, 35,0, 28,3, 22,6, 20,4, 10,5,

Ejemplo 75: 3-(3-metoxifenil) propionato de etilo (25)



Se sometió a reflujo una solución del ácido 3-metoxifenilsuccínico (1,500 g, 8,32 mmol) en etanol seco (15 mL) con una pequeña cantidad de la resina de intercambio iónico del ácido fuerte DOWEX^{MR} durante 22 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el solvente al vacío para producir 1,618 g del éster 25. Rendimiento 93%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,15 (q, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,65 - 6,70 (m, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,9, 159,7, 142,2, 129,4, 120,6, 114,0, 111,6, 60,4, 55,1, 35,8, 31,0, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208,1099, encontrado 208,1104,

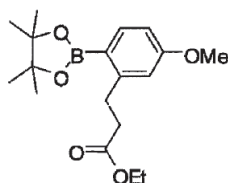
Ejemplo 76: 3-(2-iodo-5-metoxifenil) propionato de etilo (26)



A una solución de bromuro de n-butiltrifenilfosfonio (7,188 g, 18,00 mmol) en agua / acetona (10:1, 200 mL) se le añadió una solución de peroxodisulfato de potasio (2,433 g, 9,00 mmol) en agua (50 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se filtró el sólido de color blanco resultante, se lo lavó con agua fría destilada y secó en un desecador sobre cloruro de calcio.

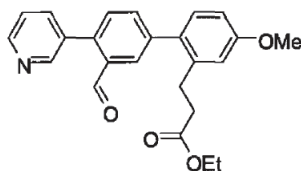
A una solución del éster 25 (1,618 g, 7,77 mmol) en acetonitrilo (100 mL), se le añadieron yodo (1,972 g, 7,77 mmol) y peroxodisulfato de n-butiltrifenilfosfonio (6,455 g, 7,77 mmol) y se la sometió a reflujo durante 45 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se removió el exceso de yodo mediante la adición gota a gota de una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M. Se transfirió la solución incolora a un embudo de separación y se separó la capa orgánica y se la secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente seguida por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / éter isopropílico en proporción 10:1) produjo 1,982 mg del éster yodado 26 como un aceite de color amarillento. Rendimiento 76%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 6,51 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,00 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,4, 160,0, 144,0, 139,9, 115,5, 114,1, 88,6, 60,5, 55,3, 35,9, 34,4, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_3$: 334,0065, encontrado 334,0082,

Ejemplo 77: 3-[5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil] propionato de etilo (27)



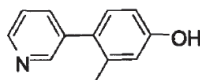
Rendimiento 60% (hexano / AcOEt en proporción 10:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,3, 161,8, 150,0, 138,2, 115,1, 110,8, 83,2, 60,1, 55,0, 37,3, 31,4, 24,8, 14,3; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 333,1987, encontrado 333,1967,

Ejemplo 78: 3-[3'-formil-4-metoxi- 4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo (28)



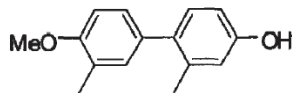
Rendimiento 62% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 10:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,03 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dt, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1 H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191,2, 172,6, 159,5, 150,2, 149,4, 142,0, 140,1, 139,3, 137,2, 134,8, 133,7, 132,6, 131,3, 131,0, 129,3, 123,2, 114,7, 111,8, 60,4, 55,3, 35,3, 28,4, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 389,1627, encontrado 389,1580; aceite de color amarillento.

Ejemplo 79: 3-Metil-4-(piridin-3-il)fenol (29a)



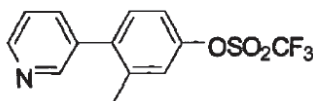
Rendimiento 75% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 5:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,57 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, $J_3 = 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,83 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1 H), 2,21 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 157,1, 149,4, 146,7, 138,0, 137,5, 137,0, 131,0, 129,2, 123,4, 117,6, 113,4, 20,5; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$: 186,0919 (M+1), encontrado 186,0920,

Ejemplo 80: 4'-Metoxi-2,3'-dimetilbifenil-4-ol (29b)



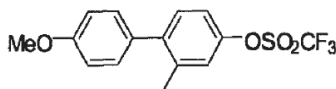
Rendimiento 63% (hexano / AcOEt en proporción 10:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 6,89 (dd, $J_1 = 6,9$, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, $J_3 = 0,5$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, 0,5 Hz, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 156,4, 154,3, 137,1, 134,5, 133,6, 131,7, 131,0, 127,6, 126,1, 116,8, 112,6, 109,6, 55,4, 20,6, 16,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 227,1072 (M-1), encontrado 227,1068,

Ejemplo 81: 3-Metil-4-(piridin-3-il)fenil trifluorometanosulfonato (30a)



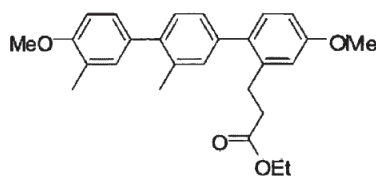
Rendimiento 55% (CH_2Cl_2 / AcOEt en proporción 5:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,63 (dd, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1 H), 8,56 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1 H), 7,62 (ddd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, $J_3 = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, $J_3 = 0,9$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -72,9 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 149,6, 149,0, 148,8, 138,6, 138,5, 136,3, 135,6, 131,5, 123,1, 123,0, 118,8, 118,7 (q, $^1J = 320,7$ Hz), 20,5; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: 318,0412 (M+1), encontrado 318,0419,

Ejemplo 82: 4'-metoxi-2-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato (30b)



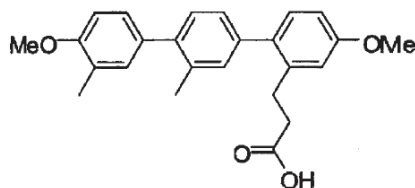
Rendimiento 97% (hexano / AcOEt en proporción 50:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -72,96 (s, 3F), -73,15 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 157,2, 148,2, 142,2, 138,3, 132,0, 131,4, 131,3, 127,4, 126,5, 122,6, 118,8 (q, $^1J = 318,7$ Hz), 118,3, 109,6, 55,3, 20,7, 16,2,

Ejemplo 83: 3-[4,4"-dimetoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il] propionato de etilo (31)



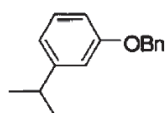
Rendimiento 25% (hexano / AcOEt en proporción 20:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,26 - 7,11 (m, 6H), 6,93 - 6,88 (m, 1 H), 6,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1 H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172,9, 158,8, 156,7, 140,1, 139,7, 139,4, 135,1, 134,5, 133,7, 131,6, 131,3, 131,3, 129,7, 127,5, 126,7, 126,1, 114,5, 111,5, 109,5, 60,3, 55,3, 55,3, 35,5, 28,6, 20,7, 16,3, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$: 441,2042 (M+Na), encontrado 441,2047.

Ejemplo 84: Ácido 3-[4,4"-dimetoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propiónico (32)



Rendimiento 97%, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 - 7,09 (m, 6H), 6,91 - 6,87 (m, 1 H), 6,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,83 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178,5, 158,9, 156,7, 140,2, 139,6, 139,0, 135,2, 134,5, 133,6, 131,7, 131,4, 131,2, 129,7, 127,5, 126,6, 126,1, 114,5, 111,6, 109,5, 55,3, 55,3, 35,1, 29,7, 28,3, 20,7, 16,3; HRMS (EI) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 389,1753 (M-1), encontrado 389,1760,

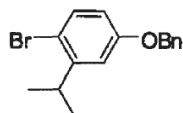
Ejemplo 85: 1-(Benciloxi)-3-isopropilbenceno (33)



A una solución de 3-isopropilfenol (953 mg, 7,00 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se le añadieron carbonato de potasio (1,934 g, 14,00 mmol) y bromuro de bencilo (1,316 g, 7,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se removió el solvente a presión reducida. El producto de reacción resultante sin purificar

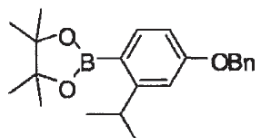
se suspendió en agua y se extrajo con AcOEt. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se secaron y se removieron los volátiles al vacío para producir 1,583 g de 9. Rendimiento 99%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,32 - 7,51 (m, 5H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 - 6,94 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 2,92 (sep, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 158,9, 150,6, 137,2, 129,2, 128,5, 127,9, 127,5, 119,2, 113,4, 111,6, 69,9, 34,1, 23,9; HRMS (EI) m/z: calculado para C₁₆H₁₈O: 226,1358, encontrado 226,1350,

Ejemplo 86: 4-(Benciloxi)-1-bromo-2-isopropilbenceno (34)



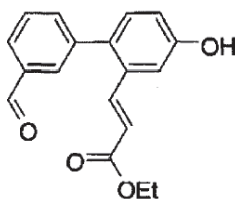
A una solución de 33 (452 mg, 2,00 mmol) en CCl₄ (20 mL) se le añadieron N-bromosuccinimida (373 mg, 2,10 mmol) y gel de sílice (1 g) y se agitó la mezcla en la oscuridad a temperatura ambiente durante 36 horas. Luego, se filtró la mezcla y se lavaron los filtrados con solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se la filtró y concentró al vacío para producir 564 mg de bromoarilo 34. Rendimiento 93%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,32 - 7,51 (m, 6H), 6,92 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2H), 3,31 (sep, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 158,4, 148,5, 136,7, 133,2, 128,6, 128,1, 127,5, 115,0, 114,0, 113,3, 70,2, 33,0, 22,7; HRMS (EI) m/z: calculado para C₁₆H₁₇BrO: 304,0463, encontrado 304,0465,

Ejemplo 87: 2-[4-(benciloxi)-2-isopropilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (35)



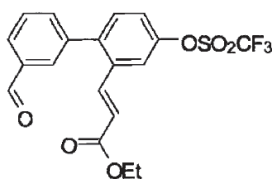
Rendimiento 45% (hexano / AcOEt en proporción 50:1), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 5H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2H), 3,75 (sep, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,35 (s, 12H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 161,2, 158,1, 137,9, 137,0, 128,5, 127,9, 127,5, 112,0, 110,5, 83,1, 69,7, 31,3, 24,8, 24,3; HRMS (EI) m/z: calculado para C₂₂H₃₀BO₃: 352,2324, encontrado 352,2281,

Ejemplo 88: (E)- 3-[3'-formil-4-(hidroxibifenil)-2-il] acrilato de etilo (36)



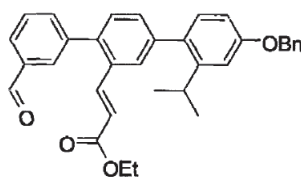
Rendimiento 58% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,99 (s, 1H), 7,82 (dt, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,29 (br s, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 192,2, 166,7, 155,6, 142,7, 140,7, 136,5, 135,9, 134,2, 133,9, 131,3, 130,9, 129,0, 128,6, 120,1, 117,5, 113,2, 60,6, 14,2; HRMS (EI) m/z: calculado para C₁₈H₁₆O₄: 296,1049, encontrado 296,1043; sólido de color blanco, p. f.: 148 - 149 °C,

Ejemplo 89: (E)- 3-[3'-formil-4-(trifluorometanosulfonilo)bifenil-2-il] acrilato de etilo (37)



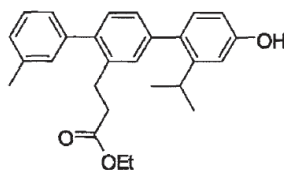
Rendimiento 85% (hexano / AcOEt en proporción 10:1), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,07 (s, 1 H), 7,96 (dt, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (dt, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73,17 (s, 3F); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191,6, 165,9, 149,2, 141,2, 140,7, 139,1, 136,7, 135,4, 135,2, 132,3, 130,4, 129,6, 129,3, 122,4, 122,2, 119,6, 118,7 (q, $J = 318,8$ Hz), 60,8, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$: 428,0541, encontrado 428,0546; sólido de color blanco, p. f.: 77 - 78 °C,

Ejemplo 90: (E)- 3-[4''-(benciloxi)-3-formil-2''-isopropil-(1,1';4',1'')terfenil-2'-il] acrilato de etilo (38)



Rendimiento 15% (hexano / AcOEt en proporción 5:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,09 (s, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 5H), 7,33 - 7,55 (m, 8H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,07 (sep, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192,0, 177,4, 166,6, 158,8, 148,0, 142,9, 142,0, 140,8, 139,5, 137,0, 136,6, 135,7, 132,4, 131,2, 130,9, 130,9, 130,1, 129,0, 128,7, 128,6, 128,0, 128,0, 127,6, 120,1, 112,7, 111,5, 70,1, 60,5, 29,5, 24,2, 14,2; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 504,2301, encontrado 504,2318,

Ejemplo 91: 3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2'-il] propionato de etilo (39)



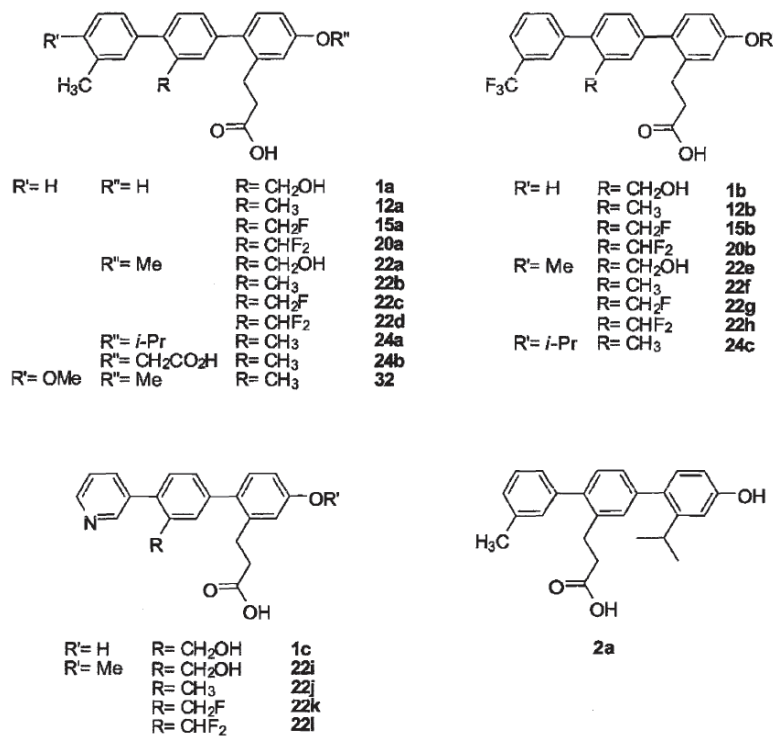
Rendimiento 82% (hexano / AcOEt en proporción 10:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,27 - 7,36 (m, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1 H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,10 (sep, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,0, 155,2, 148,2, 141,3, 140,9, 140,3, 137,8, 137,4, 133,6, 131,2, 130,1, 130,0, 129,8, 128,1, 127,7, 127,4, 126,2, 112,5, 112,3, 60,3, 35,5, 29,5, 28,4, 24,2, 21,5, 14,1; HRMS (EI) m/z : calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 402,2195, encontrado 402,2197,

Actividad biológica de peptidomiméticos de Q_2

Ejemplo 92:

La proteína que se enlaza al antígeno de Goodpasture (GPBP) es una Ser / Thr quinasa no convencional que dirige y fosforila el dominio no colagenoso (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV humano [$\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$], conocido como antígeno de Goodpasture. La expresión de GPBP ha sido asociada con glomerulonefritis mediada por anticuerpos, artritis reumatoide y cáncer resistente al tratamiento con fármacos. Se ha reportado que GPBP auto-interactúa, que la agregación y la autofosforilación regula la actividad de la quinasa, y que el péptido Q_2 inhibe la autofosforilación y la actividad quinasa de GPBP (WO 00/50607). La actividad inhibidora quinasa de GPBP de una cantidad de compuestos terfenílicos que imitan a Q_2 , un péptido que representa un motivo crítico de GPBP que es relevante para la estabilización de la estructura cuaternaria de GPBP, ha sido probada sobre la capacidad de autofosforilación de GPBP. La capacidad de autofosforilación de GPBP ha sido utilizada para probar la actividad inhibidora quinasa de GPBP quinasa de varios compuestos terfenílicos (Esquema 18) derivada de la estructura química del péptido Q_2 , que a su vez representa la secuencia peptídica de GPBP relevante para la auto-interacción.

Esquema 18



5 Se sometieron 200 ng de FLAG-GPBP recombinante de levadura a ensayos de fosforilación en ausencia (vehículo) o en presencia de una concentración de 10 μ M de cada uno de los compuestos peptidomiméticos de Q₂ indicados o un compuesto intermedio de la síntesis usado como control negativo (C), durante 5 min a 30 °C. Se sometieron las reacciones a SDS-PAGE, transferencias tipo Western y autorradiografía. Se cuantificaron las bandas en la autorradiografía usando el software Image-Quant TL. Se atribuyó la actividad quinasa de GPBP en presencia de los compuestos indicados a la muestra que contiene el vehículo, a la cual se le dio un valor de 100. La Tabla 1 muestra el resultado de los ensayos de autofosforilación de FLAG-GPBP realizados en presencia o en ausencia de los diferentes compuestos peptidomiméticos de Q₂ representados en el Esquema 18.

Tabla 1

Compuesto	Actividad relativa de la quinasa (% con relación al vehículo)	Compuesto	Actividad relativa de la quinasa (% con relación al vehículo)
vehículo	100	22d	79
1a	34	22e	129
1b	131	22f	41
1c	58	22g	103
2a	90	22h	49
12a	53	22i	132
12b	49	22j	50
15a	79	22k	135
15b	21	22l	136
20a	61	24a	73
20b	77	24b	64
22a	118	24c	36
22b	44	32	28
22c	123	C	96

Ejemplo 93: Materiales adicionales y métodos

También se realizaron la producción y la purificación de FLAG-GPBP recombinante de levadura. Los tiempos del ensayo de autofosforilación de GPBP se limitaron a 10 minutos a 30 °C.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son sólo para fines ilustrativos. A menos que claramente se las excluya por el contexto, todas las realizaciones dadas a conocer por un aspecto de la invención se pueden combinar con las realizaciones dadas a conocer por otros aspectos de la invención, en cualquier combinación adecuada. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones a la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Listado de secuencias

<110> FibroStatin, S.L.

<120> Inhibición de GPBP usando peptidomiméticos de Q₂

<140> 150-285

<141> 2010-11-05

<150> 61/258432

<151> 2009-11-05

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 1

Ser His Cys Ile Glu
1 5

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

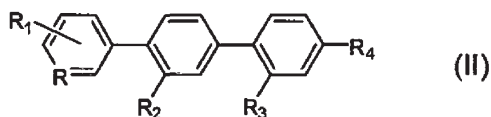
<223> Sintética

<400> 2

Leu Ala Thr Leu Ser His Cys Ile Glu Leu Met Val Lys Arg
1 5 10

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₄ es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -O(CH₂)₁₋₅-C(O) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), y -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂;

R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

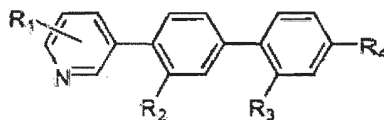
halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxilo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$;

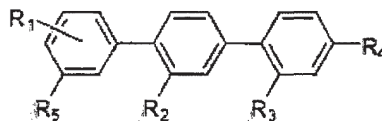
R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$; y

R_4 es hidroxil, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxil, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(alquilo\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, o $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, que tiene la fórmula:



o la fórmula:



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde

R_1 es hidrógeno

y/o

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), preferiblemente R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)

y/o

R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, $-CH=CH-C(O)OH$, o $-CH=CH-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, preferiblemente $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, o $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$

y/o

R_4 es hidroxil, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), o benciloxil, preferiblemente hidroxil o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono

y/o

R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde

R_1 es hidrógeno;

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono); R_3 es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(alcoxi\ de\ 1\ a\ 6\ átomos\ de\ carbono)$, o $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$; R_4 es hidroxil o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

R_5 , si está presente, es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).

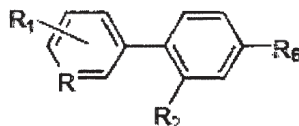
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde

R , si está presente, se selecciona a partir de N y CR_5 ;

R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); R_1 es hidrógeno; R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo; R_3 es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$; y R_4 es alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente metoxi.

7. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR_5 ;

R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $(CH_2)_{1-5}-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono),

hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $CH=CH-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R_6 es $-OS(O)_2CF_3$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R_1 es hidrógeno

y/o

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-CH=CH-C(O)OH$, o $-CH=CH-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o $-CH=CH-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)

y/o

R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R se selecciona a partir de N y CR_5 ;

R_1 es hidrógeno;

R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), o $-CH=CH-C(O)$ (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); y

R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-formil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo;
 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-formil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo;
 (E)- 3-[4''-(benciloxi)-3'-formil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] acrilato de etilo;
 3-[4''-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[4''-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[4''-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[4''-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[3'-(fluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[3'-(fluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo;
 (E)- 3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] acrilato de etilo;
 (E)- 3-[4''-(benciloxi)-3'-(difluorometil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] acrilato de etilo;
 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[3'-(difluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[3'-(difluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 3-[4''-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-metil-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[3'-(hidroximetil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 3-[4''-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 3-[3'-(fluorometil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 3-[3'-(difluorometil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[4''-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-metil-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[3'-(hidroximetil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 Ácido 3-[4''-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 Ácido 3-[3'-(fluorometil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 Ácido 3-[3'-(difluorometil)-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico;
 3-[3,2'-dimetil-4''-propoxi-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[4''-(etoxicarbonilmetoxi)-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 3-[2'-metil-4''-propoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[3,2'-dimetil-4''-propoxi-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 Ácido 3-[2'-metil-4''-propoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;
 3-[3'-formil-4''-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il] propionato de etilo;
 3-[4,4''-dimetoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionato de etilo;
 Ácido 3-[4,4''-dimetoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico;

(E)- 3-[4''-(benciloxi)-3-formil-2''-isopropil-(1,1';4',1'')terfenil-2'-il] acrilato de etilo;
3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1;4',1'')terfenil-2'-il] propionato de etilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es:

2-formil-3'-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato;
2-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato;
10 3-formil-4-(piridin-3-il)fenil trifluorometanosulfonato;
2-((difluorometil)-3'-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato;
2-((difluorometil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il trifluorometanosulfonato;
3-metil-4-(piridin-3-il)fenil trifluorometanosulfonato;
4'-metoxi-2-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonato;
15 (E)- 3-[3'-formil-4-(trifluorometanosulfonilo)xi]bifenil-2-il] acrilato de etilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

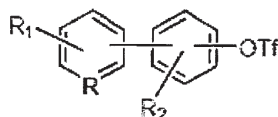
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 10 y al menos un vehículo, solvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 10 para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante.

25 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde los trastornos mediados por anticuerpos se seleccionan a partir del grupo que consiste de la nefropatía por IgA, lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Goodpasture.

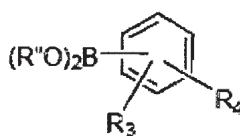
15. Un proceso para la preparación un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 o 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

30



con un compuesto de fórmula
en donde

35



R se selecciona a partir de N y CR₅;

40 R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxi(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

45 R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxi(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

50 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxi(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de

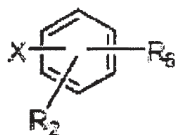
carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $CH=CH-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

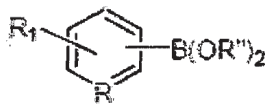
R_4 es hidroxil, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxil, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)$ alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

cada R'' es independientemente hidrógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dos R'' junto con los átomos a los cuales están únicos forman un anillo dioxaborolanilo o dioxaborinanilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 u 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



en donde

R se selecciona a partir de N y CR_5 ;

R_5 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoil de 2 a 6 átomos de carbono, alquinoil de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (aril) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

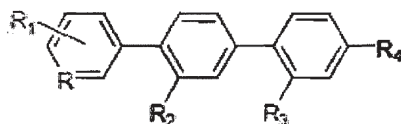
R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(\text{alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono})$, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R_6 es $-OS(O)_2CF_3$;

X es halógeno; y

cada R" es independientemente hidrógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dos R" junto con los átomos a los cuales están únicos forman un anillo dioxaborolanilo o dioxaborinanilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

17. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para uso en el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante, en donde

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

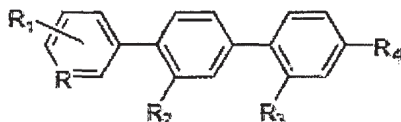
R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₄ es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (aril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (heteroaril)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 que tiene la fórmula:



para uso en el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante, en donde:

R se selecciona a partir de N y CR₅;

R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), amino, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino, hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), y -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂;

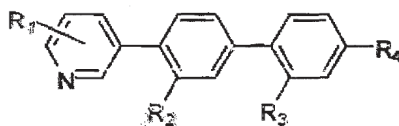
R₁ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono) - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), o -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂;

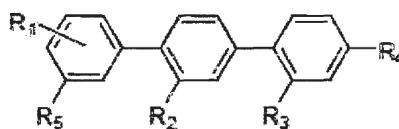
R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono)alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), amino(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)sulfanil(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, o -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono); y

R₄ es hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halo(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), benciloxi, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, -CH=CH-C(O)OH, -CH=CH-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono), -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, o -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono).

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 - 18, que tiene la fórmula:



o la fórmula:



para uso en el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente al tratamiento con fármacos, inflamación, plegamiento erróneo de proteínas y trastornos mediados por estrés del ER, y apoptosis aberrante.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 - 19, en donde los trastornos mediados por anticuerpos se seleccionan a partir del grupo que consiste de nefropatía por IgA, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Goodpasture.