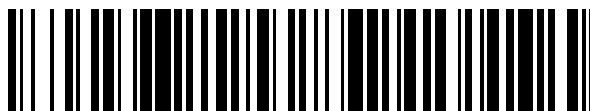


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 093**

51 Int. Cl.:

**C07H 15/203** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/US2013/025387**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119985**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13706822 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2812341**

54 Título: **Inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90**

30 Prioridad:

**09.02.2012 US 201261597004 P**

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

**21.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 755 093 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**

Inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90

**Solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud se presenta como una solicitud internacional PCT el 08 de febrero de 2013 y reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 61/597,004, presentada el 9 de febrero de 2012.

**Declaración sobre patrocinado federalmente****Investigación o desarrollo**

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

**10 Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a nuevos inhibidores del extremo C-terminal de la proteína de choque térmico 90 (Hsp 90) con actividad citoprotectora contra la glucotoxicidad de las neuronas sensoriales.

**Descripción de la técnica relacionada**

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

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

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

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

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

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

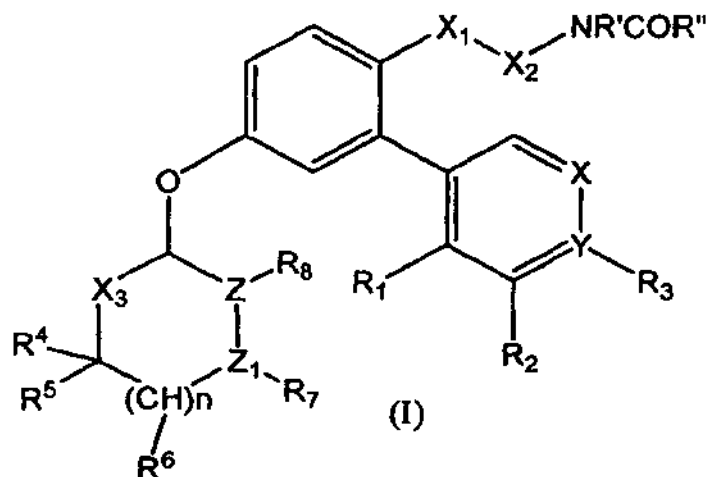
Mecánicamente, KU-32 fue ineficaz para prevenir la desmielinización inducida por neuregulina de cultivos mielinizados de neuronas sensoriales preparadas a partir de ratones doble knockout Hsp70,1 y 70,3, lo que indica que Hsp70 es necesaria para la actividad neuroprotectora manifestada por KU-32. De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

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

### Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos útiles como inhibidores de Hsp90, y en particular como agentes neuroprotectores. En particular, la presente invención está dirigida al uso terapéutico de tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de la neuropatía diabética periférica u otros trastornos neurodegenerativos en un sujeto que lo necesite.

En una realización, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, aralquilo, carboxilo, amido, amino, alcoxi, trifluorometilo, sulfanilo, sulfenilo, sulfonilo, o éter;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, alquilcarbocíclico, alquilheterocíclico, heterocíclico, o -R<sup>9</sup>-OR<sup>10</sup>, en donde R<sup>9</sup> es un enlace covalente o alqueno, y R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, C-amido o acilo; o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alquilo, alcoxi, sulfanilo o -R<sup>11</sup>-OR<sup>12</sup>, en donde R<sup>11</sup> es un enlace covalente o alqueno, y R<sup>12</sup> es alquilo, C-amido o acilo; o R<sub>3</sub> junto con R<sub>2</sub> y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno, o R<sub>3</sub> es ausente cuando Y es =N-;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilalcoxi, carboxilo, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>, o -R<sup>13</sup>-R<sup>15</sup>; y en donde R<sup>13</sup> es un enlace covalente o alquilo, y R<sup>14</sup> es hidrógeno, C-amido o acilo, y R<sup>15</sup> es N-amido, -POR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, o sulfonamido, y en donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> son independientemente alcoxi;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilalcoxi, alqueno, alquino, arilo, o aralquilo;

- 5 R<sup>6</sup> es hidrógeno, hidroxilo, sulfanilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi o un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, hidroxilo, arilalcoxi, alquilo, acilo, carboxilo o ausente;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, hidroxilo, o arilalcoxi;

- 10 X<sub>1</sub> es -CHR<sup>19</sup>-, o -CR<sup>19</sup>=, y en el que R<sup>19</sup> se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, o alquino; o X<sub>1</sub> junto con X<sub>2</sub> forman un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 7 miembros del anillo; o en donde X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub> es -C≡C-;

X<sub>2</sub> es -CHR<sup>20</sup>- o =CR<sup>20</sup>-, y en el que R<sup>20</sup> se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, o alquino; o X<sub>2</sub> junto con X<sub>1</sub> forman un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 7 miembros del anillo; o en donde X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub> es -C≡C-;

X<sub>3</sub> es O o CH<sub>2</sub>;

- 15 X es =CR<sup>21</sup>- o =N-, en donde R<sup>21</sup> es hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o hidroxilo;

R<sup>n</sup> es H o alquilo;

R<sup>m</sup> es alquilo, alcoxi, haloalquilo, alquilocicloalquilo o alquilamidoalquilo;

Y es =CR<sub>3</sub>- o =N-;

Z es CH, o Z-Z<sub>1</sub> es -C=C-;

- 20 Z<sub>1</sub> es CH, O, S, N, o Z-Z<sub>1</sub> es -C=C-; y

n es 0, 1, 2 o 3

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en la que X<sub>1</sub> es -CHR<sup>19</sup>-, y R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo; o X<sub>1</sub> junto con X<sub>2</sub> forman un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 7 miembros del anillo; y X<sub>2</sub> es -CHR<sup>21</sup>-, y en el que R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo; o X<sub>2</sub> junto con X<sub>1</sub> forman un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 7 miembros del anillo.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en la que X<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub> y X<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>.

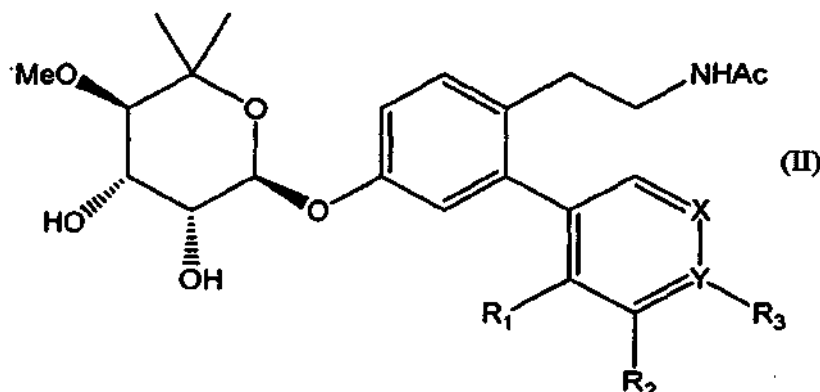
- 30 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R<sup>n</sup> es H y R<sup>m</sup> es CH<sub>3</sub>.

En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente metilo o hidrógeno.

En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en el que R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, metoxi, sulfanilo o alquilo.

- 35 En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal del mismo en la que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidroxilo.

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos de Fórmula (II):



En donde:

$R_1$  es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluoroalquilo, alcoxi o sulfanilo;

5  $R_2$  es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi o alquilo, o  $R_2$  junto con  $R_3$  y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros de anillo o un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

10  $R_3$  es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluoroalquilo, alcoxi, sulfanilo, alquilo; o  $R_3$  junto con  $R_2$  y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno, o  $R_3$  es ausente cuando Y es =N-;

X es = $CR^{21}$ - o =N-, en donde  $R^{21}$  es hidrógeno, halo o trifluorometilo; y

Y es = $CR_3$ - o =N-

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II) o una sal del mismo en donde  $R_1$  es hidrógeno, halo, o alcoxi;  $R_2$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluorometilo, o alcoxi;  $R_3$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alcoxi o sulfanilo; X es = $CR^{21}$ -, en donde  $R^{21}$  es hidrógeno, halo o trifluorometilo; e Y es = $CR_3$ -.

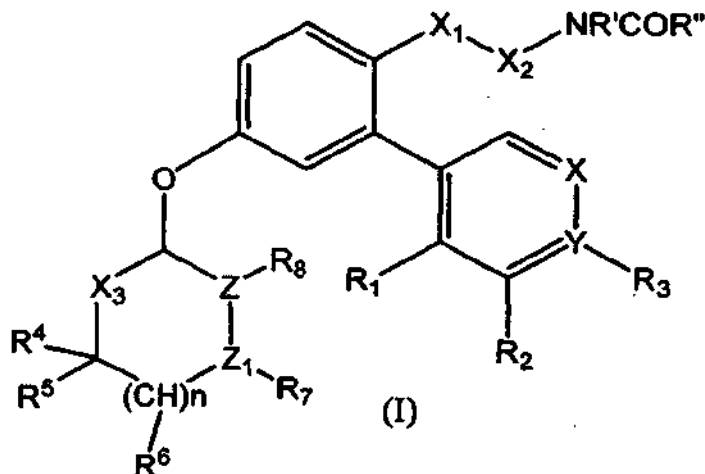
En aspectos específicos, la descripción proporciona compuestos útiles para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo seleccionado de N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11a); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11b); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11c); N-(2-(2'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11d); N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil) )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-(trifluorometil) )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11g); N-(2-(5-(((3R, 4S, SR)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-(metiltio) )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11h); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11i); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11j); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11k); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(morfolinometil) )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11l); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-hidroxil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11m); N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenetil) acetamida (11n); N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-3-il)fenetil) acetamida (11o); N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-4-il)fenetil) acetamida (11p); N-(4-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3"-fluoro-1, 2,3,6-tetrahydro-[1,1':2',1"-terfenil]-2-il) acetamida (20a); N-(4-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3"--(trifluorometil)- 1,2,3,6-tetrahydro-[1,1':2',1"-terfenil]-2-il) acetamida (20b); N-(2-(5-(((4-(benciloxi) ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (24); N-(2-(5-(((4-(benciloxi) ciclohex-2-en-1-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida ( 36); N-(2-(5-(((4-(benciloxi)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (37) ); N-(2-(5-(((4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (39); N-(2-(3'-fluoro-5-(((4-(piperidin-4-il) ciclohexil)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (40); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro- 6-hydroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (41); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro- 3-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (42); y N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-

3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (43); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto específico, el compuesto se selecciona de: N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11b); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihydroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11c); N-(2-(2'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11d); N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e); N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f); o N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihydroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11g); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto específico, el compuesto se selecciona de N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11b); N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e); o N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f).

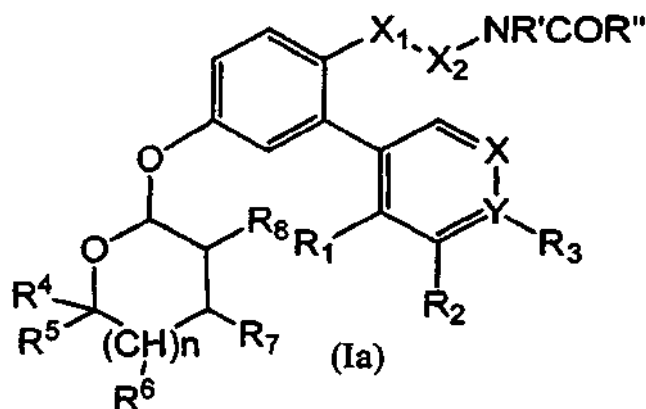
En algunas realizaciones, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) en donde los sustituyentes son como se definieron anteriormente para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, Z, Z<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R', R'', X, Y y n en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.



En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en donde X<sub>3</sub> es O. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en donde X<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en donde uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es H. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en donde uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es halo. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que X<sub>1</sub> es -CH=, y X<sub>2</sub> es =CH-. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son ambos CH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que Z-Z<sub>1</sub> es -C=C-. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente alquilo. En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es alcoxi, aralcoxi o alquilo. En algunas realizaciones, n = 1.

En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub> es O y R<sub>7</sub> está ausente. En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub> es S y R<sub>7</sub> está ausente. En algunas realizaciones, Z<sub>1</sub> es N y R<sub>7</sub> es alquilo, hidrógeno o carboxilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de un compuesto de Fórmula (Ia) en el que los sustituyentes son como se definieron anteriormente para R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R', R'', X, Y y n.



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de un compuesto de Fórmula (Ia) en el que los sustituyentes son como se definieron anteriormente para  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $n$ .

5 También se describe un método para tratar o prevenir un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), en donde los sustituyentes se definen anteriormente.

En otras realizaciones, la descripción proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de una composición para tratar un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo necesita; en donde la composición se debe administrar en una cantidad eficaz para aliviar o prevenir los síntomas de la glucotoxicidad neuronal. En una realización específica, la glucotoxicidad neuronal es la glucotoxicidad de neuronas sensorial.

10

En otra realización específica, el trastorno neurodegenerativo es la neuropatía diabética periférica.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención presentan efectos neuroprotectores por regulación positiva de Hsp70.

### 15 Breve descripción de las figuras

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

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

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

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

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

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

25

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

30

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

35

### Descripción detallada de la realización preferida

Los términos moleculares, cuando se usan en esta aplicación, tienen su significado común a menos que se especifique lo contrario. Debe observarse que las letras alfabéticas usadas en las fórmulas de la presente invención deben

interpretarse como los grupos funcionales, restos o sustituyentes como se definen en el presente documento. A menos que se defina lo contrario, los símbolos tendrán su significado ordinario y habitual para los expertos en la materia.

El término "acilo" se refiere a -COR en el que R usado en esta definición es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo o aralquilo. Lo más preferiblemente, R es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

5 El término "amido" indica un grupo C-amido tal como -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> o un grupo N-amido tal como -NR<sub>a</sub>COR<sub>b</sub> en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> como se usan en esta definición son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbocíclico, heterocíclico, arilo o aralquilo. Un grupo "sulfoamido" incluye el -NR<sub>a</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>. Lo más preferiblemente, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo.

10 El término "amino" significa un grupo amino primario, secundario o terciario de la fórmula -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub>, como se usan en esta definición, son independientemente hidrógeno, alquilo, alcanoilo, alquinilo, aralquilo, carbocíclico, heterocíclico, aralquilo, u otro amino (en el caso de hidrazida) o R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 4 a 8 átomos. Por lo tanto, el término "amino", como se usa en el presente documento, incluye grupos amino no sustituidos, monosustituidos (p. ej., monoalquilamino o monoarilamino) y disustituidos (p. ej., dialquilamino o aralquilamino). Los grupos amino incluyen -NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo, o piperidino, morfolino, etc. Otros grupos ejemplares "amino" que forman un anillo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo. El anillo que contiene el grupo amino puede estar opcionalmente sustituido con otro grupo amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, o hidroxilo.

20 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. Los grupos "alquilo" preferidos en el presente documento contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Los más preferidos son "alquilo inferior" que se refieren a un grupo alquilo de uno a seis, más preferiblemente de uno a cuatro, átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo amino, alquilo, cicloalquilo, halo, o hidroxilo.

25 El término "alcoxi" denota grupos que contienen oxígeno sustituidos con un grupo alquilo, o cicloalquilo. Los ejemplos incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, terc-butoxi, y ciclohexiloxi. Los más preferidos son los grupos "alcoxi inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, y terc-butoxi.

30 Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados de longitud análoga y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace o triple enlace respectivamente.

35 El término "arilo" significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos anillos pueden estar unidos entre sí de manera colgante o pueden estar fusionados. El término "fusionado" significa que está presente un segundo anillo (es decir, unido o formado) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartido) con el primer anillo. El término "fusionado" es equivalente al término "condensado". El término "arilo" abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, indano y bifenilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo amino, alquilo, halo, hidroxilo, carbocíclico, heterocíclico, u otro grupo arilo.

40 El término "aralquilo" abarca restos alquilo sustituidos con arilo. Los grupos aralquilo preferibles son grupos "aralquilo inferior" que tienen grupos arilo unidos a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, y difeniletilo. Los términos bencilo y fenilmetilo son intercambiables.

45 El término "ariloxi" abarca grupos arilo, como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos ariloxi pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo halo, hidroxilo, o alquilo. Ejemplos de tales grupos incluyen fenoxi, 4-cloro-3-etilfenoxi, 4-cloro-3-metilfenoxi, 3-cloro-4-etilfenoxi, 3,4-diclorofenoxi, 4-metilfenoxi, 3-trifluorometoxifenoxi, 3-trifluorometilfenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-dimetilfenoxi, 5-bromo-2-fluorofenoxi, 4-bromo-3-fluorofenoxi, 4-fluoro-3-metilfenoxi, 5,6,7,8-tetrahidronaftiloxi, 3-isopropilfenoxi, 3-ciclopropilfenoxi, 3-etilfenoxi, 4-terc-butilfenoxi, 3-pentafluoroetilfenoxi y 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi.

50 El término "arilalcoxi" abarca grupos aralquilo que contienen oxígeno unidos a través de un átomo de oxígeno a otros grupos. Los grupos "arilalcoxi inferior" son aquellos grupos fenilo unidos al grupo alcoxi inferior como se describió anteriormente. Ejemplos de tales grupos incluyen benciloxi, 1-feniletoxi, 3-trifluorometoxibenciloxi, 3-trifluorometilbenciloxi, 3,5-difluoro-obeniloxi, 3-bromobenciloxi, 4-propilbenciloxi, 2-fluoro-3-trifluorometilbenciloxi, y 2-fenilo.

55 El término "carboxilo" se refiere a -R<sub>e</sub>C(=O)OR<sub>f</sub>, en donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> como se usan en esta definición son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo o aralquilo o R<sub>e</sub> adicionalmente puede ser un enlace covalente. "Carboxilo" incluye tanto ácidos carboxílicos como ésteres de ácido carboxílico. El término "ácido carboxílico" se refiere a un grupo carboxilo en el que R<sub>f</sub> es hidrógeno. Dichos ácidos incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, ácido 2-metilpropiónico, ácido oxirano-carboxílico, y



ácido ciclopropano carboxílico. El término "éster de ácido carboxílico" o "éster" se refiere a un grupo carboxilo en el que  $R_i$  es alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, o aralquilo.

5 El término "carbocíclico" se refiere a un grupo que contiene una o más estructuras de anillo covalentemente cerradas, y que los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. La estructura del anillo puede ser saturada o insaturada. El término distingue así los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo no carbónico. El término carbocíclico abarca sistemas de anillo de cicloalquilo.

10 Los términos "cicloalcano" o "alcano cíclico" o "cicloalquilo" se refieren a un grupo carbocíclico en el que el anillo es un hidrocarburo alifático cíclico, por ejemplo, un grupo alquilo cíclico preferiblemente con 3 a 12 carbonos en el anillo. "Cicloalquilo" incluye, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y similares. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo amino, alquilo, halo, o hidroxilo.

El término "éter" se refiere al grupo  $-R_g-OR_h$  en el que  $R_g$  y  $R_h$  tal como se usan en esta definición son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo o aralquilo, y  $R_g$  puede adicionalmente ser un enlace covalente unido a un carbono.

15 Los términos "halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo, generalmente con respecto a la sustitución de halo por un átomo de hidrógeno en un compuesto orgánico.

20 El término "heterocíclico", "het" o "heterociclo" significa un grupo hidrocarbonado cíclico aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, con 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, en donde 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de heterocíclicos que son aromáticos incluyen grupos piperidinilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, tienilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, triazinilo, y tetrazolilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen bencimidazol, dihidrotiofeno, dioxina, dioxano, dioxolano, ditiario, ditiarina, ditiazol, ditiolano, furano, indol, 3-H indazol, 3-H-indol, imidazol, indolizina, isoindol, isotiazol, isoxazol, morfolina, oxazol, oxadiazol, oxatiazol, oxatiazolidina, oxazina, oxadiazina, piperazina, piperidina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridina, pirimidina, pirimidina, piridazina, pirrol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrazina, tiadiazina, tiadiazol, tiatriazol, tiazina, tiazol, tiomorfolina, tiofeno, tiopirano, triazina y triazol. El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo amino, alquilo, alqueno, alquino, halo, hidroxilo, carbocíclico, tio, otro heterocíclico, o arilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 1-piridilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 3-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-pirazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-piridazinilo, 2-piridazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1-indolizinilo, 2-indolizinilo, 3-indolizinilo, 5-indolizinilo, 6-indolizinilo, 7-indolizinilo, 8-indolizinilo, 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al sustituyente  $-OH$ .

35 El término "oxo" se referirá al sustituyente  $=O$ .

El término "nitro" significa  $-NO_2$ .

El término "sulfanilo" se refiere a  $-SR_i$  donde  $R_i$  como se usa en esta definición es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, o aralquilo.

40 El término "sulfenilo" se refiere a  $-SOR_j$  donde  $R_j$  como se usa en esta definición es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, o aralquilo.

El término "sulfonilo" se refiere a  $-S(O)_2R_k$  donde  $R_k$  como se usa en esta definición es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, o aralquilo.

45 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. "Opcionalmente" incluye realizaciones en las que las condiciones descritas están presentes y realizaciones en las que la afección descrita no está presente. Por ejemplo, "fenilo opcionalmente sustituido" significa que el fenilo puede estar o no sustituido, y que la descripción incluye tanto fenilo no sustituido como fenilo en el que hay sustitución. "Opcionalmente" incluye realizaciones en las que las condiciones descritas están presentes y realizaciones en las que la afección descrita no está presente.

50 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, geométricas, o estereoisoméricas. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros geométricos cis y trans, los isómeros geométricos E y Z, los enantiómeros R y S, los diastereómeros, los d-isómeros, los 1-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos., como dentro del alcance de la invención.

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

Como se usa en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos, y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable, y eficaces para su uso previsto, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel delivery Systems*, vol. 14 de la Serie de Simposios ACS y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, (1987), los cuales se incorporan aquí como referencia.

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

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

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

Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, entre otros, enfermedades neurodegenerativas crónicas como la neuropatía periférica diabética (incluida la parálisis del tercer nervio, la mononeuropatía, la mononeuropatía múltiple, la amiotrofia diabética, la neuropatía autónoma y la neuropatía toracoabdominal), la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de memoria relacionada con la edad, la senilidad, demencia relacionada con la edad, enfermedad de Pick, enfermedad difusa del cuerpo de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de las neuronas motoras, incluida la esclerosis lateral amiotrófica ("ELA"), ataxias degenerativas, cortical degeneración basal, complejo ALS-Parkinson-Demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple ("MS"), sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa tipo 3 y olivopontocerebelo degeneraciones, enfermedad de Gilles De La Tourette, bulbo parálisis ar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, demencia relacionada con Wernicke-Korsakoff (demencia inducida por alcohol), enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, Sandhoff enfermedad, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y enfermedades por priones (incluidas la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru y el insomnio familiar mortal). Otras afecciones también incluidas dentro de los métodos de la presente invención incluyen demencia relacionada con la

edad y otras demencias, y afecciones con pérdida de memoria que incluyen demencia vascular, enfermedad difusa de la sustancia blanca (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. También otros trastornos neurodegenerativos resultantes de isquemia o infarto cerebral, que incluyen oclusión embólica y oclusión trombótica, así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluidos, entre otros, epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral), e intracraneales e intravertebrales (incluidas, pero no limitado a contusión, penetración, cizallamiento, compresión y laceración). Así, el término también abarca trastornos neurodegenerativos agudos, como los relacionados con accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, esquizofrenia, daño a los nervios periféricos, hipoglucemia, lesión de la médula espinal, epilepsia y anoxia e hipoxia.

En algunas realizaciones, el trastorno neurodegenerativo es la amiloidosis. La amiloidosis se observa en la enfermedad de Alzheimer, angiopatía cerebral hereditaria, amiloide hereditario no neuropático, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis pancreática y cardíaca, artropatía crónica por hemodíalisis y amiloidosis finlandesa e Iowa. En realizaciones preferidas, el trastorno neurodegenerativo tratado y/o prevenido usando los métodos y composiciones de la descripción es la neuropatía diabética periférica.

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

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en transportar o transportar el análogo o derivado de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El "paciente" o "sujeto" a tratar con los compuestos de la presente invención puede ser cualquier animal, por ejemplo, perros, gatos, ratones, monos, ratas, conejos, caballos, vacas, cobayas, ovejas, y es preferiblemente un mamífero, como un animal domesticado o un animal de ganado. En otro aspecto, el paciente es un humano.

El término "inhibir" o "inhibición" se refiere a una reducción estadísticamente significativa y medible en la neurotoxicidad, preferiblemente según lo medido por uno o más de los ensayos discutidos aquí, preferiblemente una reducción de al menos aproximadamente 10% frente al control, más preferiblemente una reducción de aproximadamente 50% o más, aún más preferiblemente una reducción de aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90%, o más.

El término "prevenir" como se usa en el presente documento significa que los compuestos de la presente invención son útiles cuando se administran a un paciente que no ha sido diagnosticado como que posiblemente tenga el trastorno o la enfermedad en el momento de la administración, pero que normalmente se esperaría que desarrolle el trastorno o enfermedad o estar en mayor riesgo de trastorno o enfermedad. Los compuestos de la invención retardarán el desarrollo del trastorno o los síntomas de la enfermedad, retrasarán la aparición del trastorno o la enfermedad, o prevendrán que el individuo desarrolle el trastorno o la enfermedad. La prevención también incluye la administración de los compuestos de la invención a aquellos individuos que se cree que están predispuestos al trastorno o enfermedad debido a la edad, antecedentes familiares, anomalías genéticas o cromosómicas, y/o debido a la presencia de uno o más marcadores biológicos para el trastorno o enfermedad.

El término "tratar", como se usa en el presente documento en general, significa que los compuestos de la invención pueden usarse en humanos o animales con al menos un diagnóstico tentativo del trastorno o enfermedad. Los compuestos de la invención retrasarán o ralentizará la progresión del trastorno o enfermedad, dando así al individuo una vida útil más útil. El término "tratamiento" abarca al menos una mejora de los síntomas asociados con el trastorno o enfermedad en el paciente, donde la mejora se usa en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, p. ej., síntoma, asociado con la afección que se está tratando. Como tal, el "tratamiento" también incluye situaciones en las que la afección o trastorno enfermo, o al menos los síntomas

asociados con ella, se inhiben por completo, p. ej., se evitan o se detienen, p. ej., se interrumpen, tal que el paciente ya no padece la afección o trastorno, o al menos los síntomas que caracterizan la afección o trastorno.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la presente invención o una combinación de dos o más de tales compuestos, que inhibe, total o parcialmente, la progresión de la afección o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y sexo del paciente, la afección a tratar, la gravedad de la afección y el resultado buscado. Para un paciente y una afección dados, puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz por métodos conocidos por los expertos en la materia.

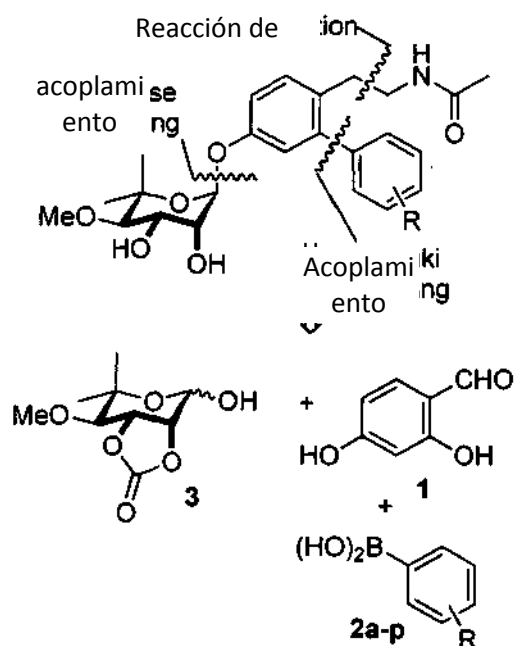
KU-32 es un novólogo de primera generación (un inhibidor basado en novobiocina del extremo C-terminal de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90)) que disminuye la muerte inducida por glucosa de las neuronas sensoriales primarias y revierte numerosos índices clínicos de neuropatía diabética periférica en ratones. Las estructuras de KU-32 y Novobiocina se muestran en la FIG. 1. La descripción proporciona una nueva serie de inhibidores del extremo C-terminal de Hsp90 diseñados para optimizar el enlace de hidrógeno y las interacciones hidrófobas en un intento de mejorar la actividad neuroprotectora. Se usó una serie de ácidos fenilborónicos sustituidos en una ruta sintética para reemplazar la lactona lactona de KU-32 con un resto arilo, tal como un resto bifenilo. Se identificaron átomos electronegativos colocados en la Posición *meta*- del anillo B que presentan mejoras de la actividad citoprotectora, que si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que es el resultado de interacciones favorables con Lys539 en el bolsillo de unión del extremo C-terminal de Hsp90. Consistente con estos resultados, un novólogo sustituido *meta*-3-fluorofenil (11b) sorprendentemente presentó una 14 veces menor DE<sub>50</sub> en comparación con KU-32 para la protección contra la toxicidad inducida por la glucosa de las neuronas sensoriales primarias.

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

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

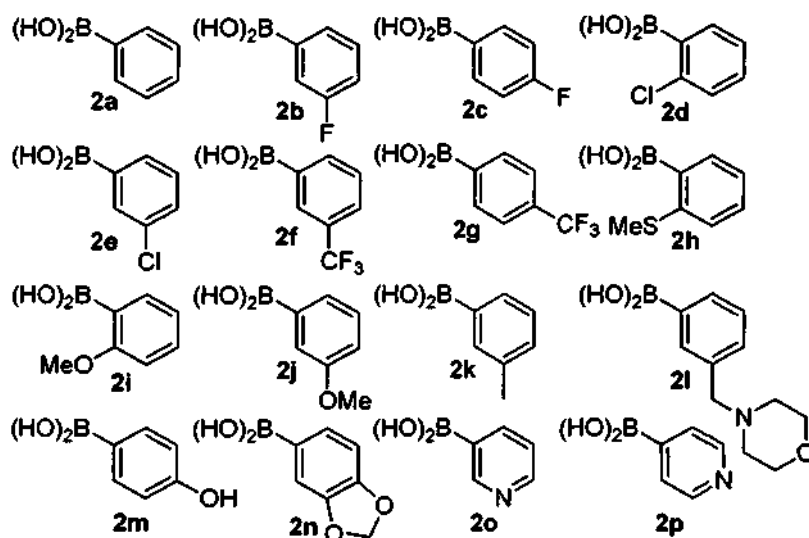
Por el contrario, se proporcionan interacciones hidrofóbicas y de enlace de hidrógeno adicionales por la incorporación de funcionalidades en el sustituyente 3-arilo (anillo B), que se diseñó para proporcionar interacciones complementarias con Lys539. La 4-etil acetamida se incluye para ocupar el bolsillo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

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



Esquema 1 Análisis retrosintético para la construcción del novólogo.

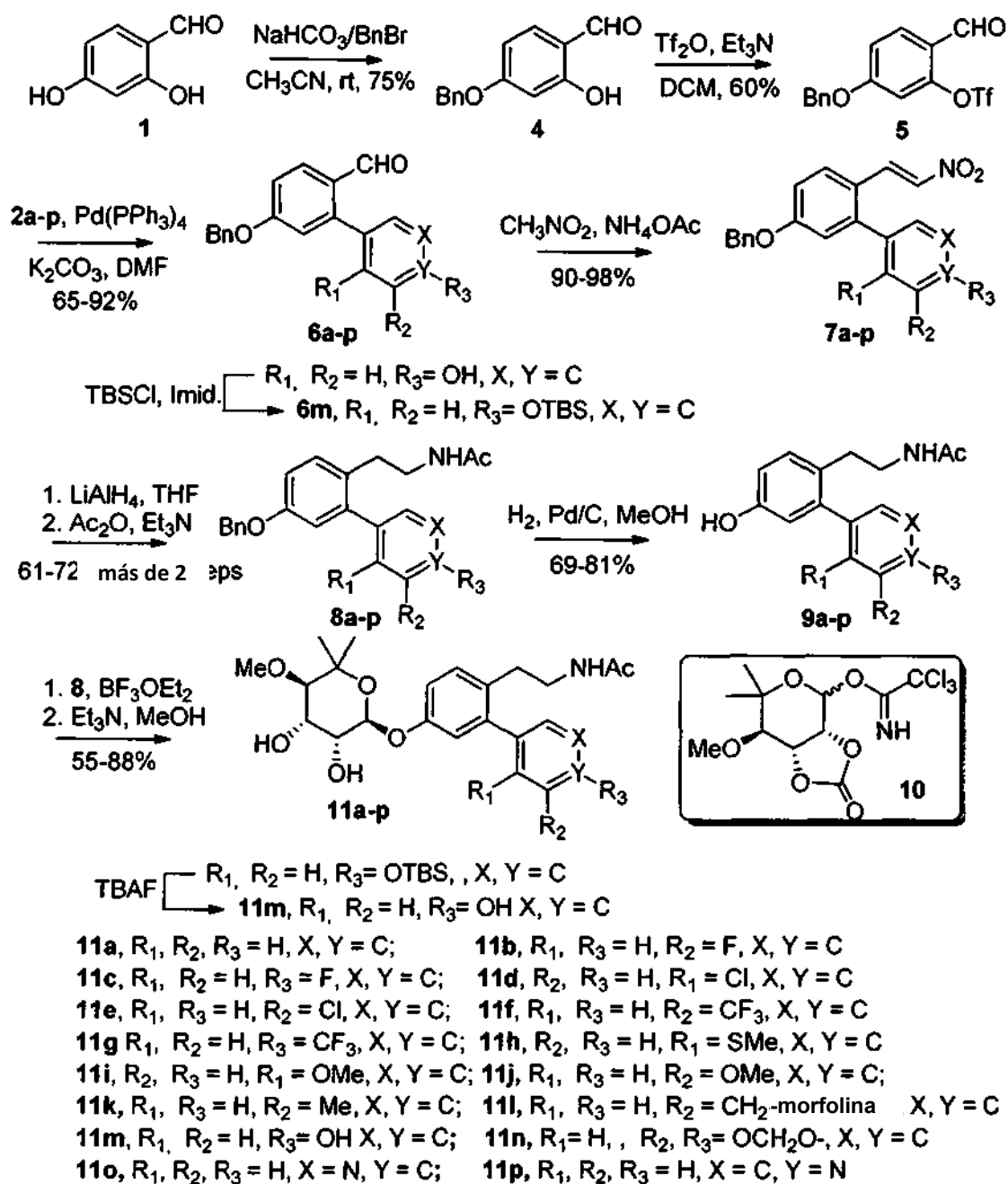
Los ácidos borónicos elegidos para este estudio contienen restos electrónicos y estéricos que podrían ayudar a dilucidar las relaciones estructura-actividad y proporcionar interacciones cruciales con Lys539 y el bolsillo circundante. Con este objetivo, se exploraron los ácidos fenilborónicos (Esquema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



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

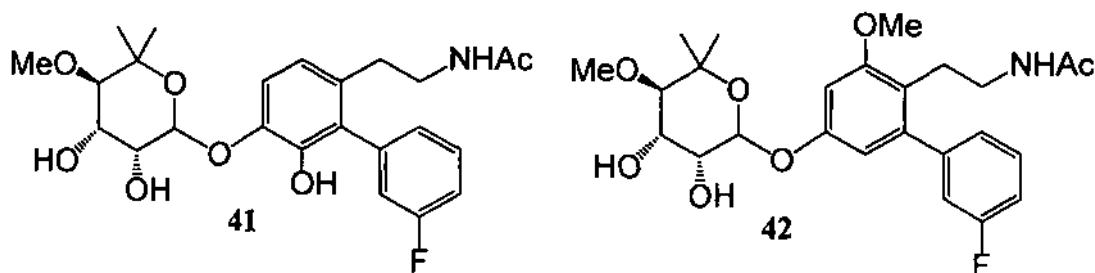
La síntesis de la cadena lateral de etil acetamida que contiene novólogos 11a-p, comenzó con 2,4-dihidroxibenzaldehído comercialmente disponible, 1. El 4-fenol del benzaldehído resorcinólico 1 se protegió como el bencil éter 4 correspondiente (Lee, M.; Gubernator, NG; Sulzer, D.; Sames, D., Development of pH-Responsive Fluorescent False Neurotransmitters. Journal of the American Chemical Society 2010, 132 (26), 8828-8830) y el 2-fenol convertido en triflato 5 usando anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina (Esquema 3). El compuesto 5 se acopló posteriormente con ácidos arilborónicos disponibles comercialmente (2a-p) en condiciones estándar de Suzuki para proporcionar sistemas de anillo biarilo 6a-p con buenos rendimientos. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P., Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems. Organometallics 2002, 21 (14), 2866-2873; Olson, J. P.; Gichinga, M. G.; Butala, E.; Navarro, H. A.; Gilmour, B. P.; Carroll, F. I., Synthesis and evaluation of 1,2,4-methyltriazines as mGluR5 antagonists. Organic & Biomolecular Chemistry 2011, 9 (11), 4276-4286.

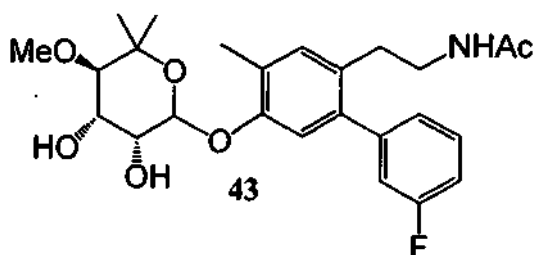
- 5 Los benzaldehídos 6a-p se convirtieron en los nitrostirenos correspondientes (7a-p), después de una reacción de Henry con nitrometano y acetato de amonio. Fuganti, C.; Sacchetti, A., Biocatalytic enantioselective approach to 3-aryl-2-nitropropanols: Synthesis of enantioenriched (R)-5-methoxy-3-aminochroman, a key precursor to the antidepressant drug Robalzotan. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 2010, 66 (3-4), 276-284; Wood, K.; Black, D. S.; Kumar, N., Ring closing metathesis strategies towards functionalised 1,7-annulated 4,6-dimethoxyindoles. *Tetrahedron* 2011, 67 (22), 4093-4102.
- 10 La reducción de las funcionalidades de nitro y olefina con hidruro de litio y aluminio fue seguida por la acilación de las aminas resultantes para conseguir acetamidas 8a-p con buenos rendimientos. El bencil éter de los compuestos 8a-p se escindió bajo condiciones de hidrogenolisis para conseguirifenoles 9a-p, que se acoplaron con el tricloroacetimidato de carbonato de noviose  $10^{14}$  en presencia de una cantidad catalítica de boro trifluoruro de eterato. Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. J., Novobiocin: Redesigning a DNA Gyrase Inhibitor for Selective Inhibition of Hsp90. *Journal of the American Chemical Society* 2006, 128 (48), 15529-15536; Kusuma, B. R.; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J., Targeting the Heat Shock Protein 90 Dimer with Dimeric Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54 (18), 6234-6253.
- 15 Los sistemas biarilo noviosilados resultantes se expusieron a amoníaco metanólico para solvololizar el carbonato cíclico y proporcionar los novólogos deseados (11a-p) con rendimientos buenos a moderados.



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

Los compuestos 41-43 se preparan de manera análoga por el protocolo mostrado en el Esquema 3.

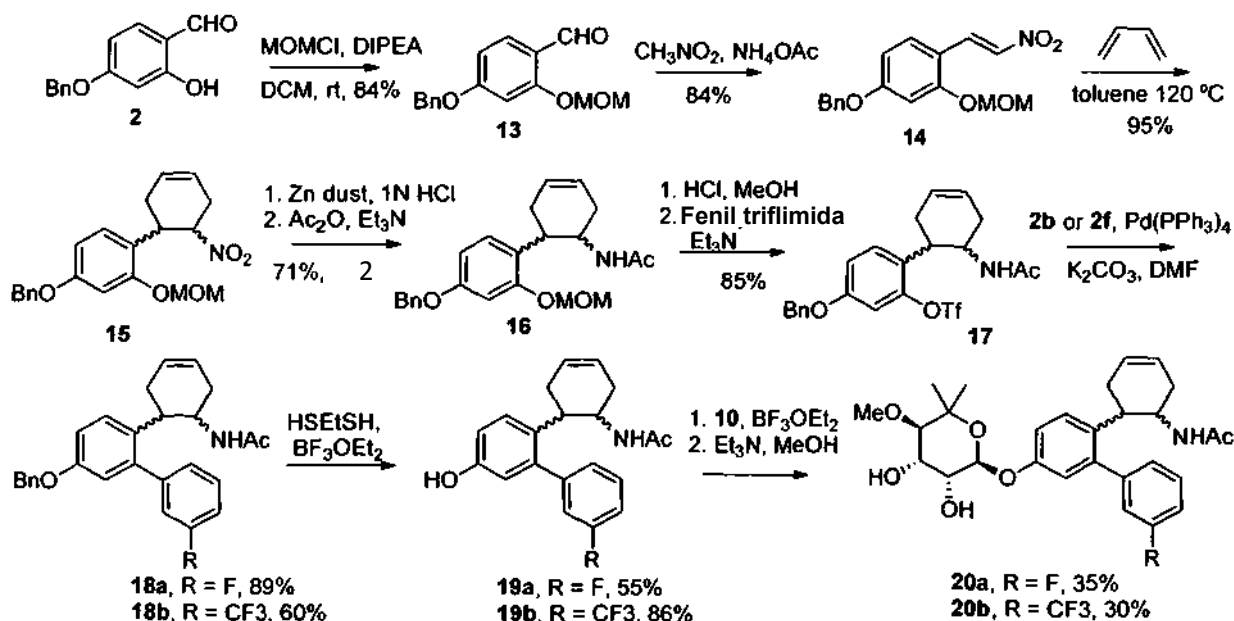




En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que  $X_2$  junto con  $X_1$  forman un anillo carbocíclico que tiene 3 a 7 miembros del anillo. Por ejemplo, se prepararon dos análogos de ciclohexeno 20a-b para probar la hipótesis con respecto a la región que rodea la cadena lateral flexible (Esquema 4). Aunque estas moléculas contienen la misma longitud de enlace, estos análogos contienen una correa de ciclohexano voluminosa entre el sistema de anillo de biarilo y la acetamida.

La síntesis de los análogos de ciclohexeno 20a-b comenzó con el fenol 4 descrito anteriormente, que estaba protegido como el metoximetil (MOM) éter 13 (Toda, NT, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, Ki; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T.; Kogen, H, Monoenomycin: a simplified trienomycin A analog that manifests anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, ACS ASAP) before the aldehyde of which was converted to nitrostyrene 14 under Henry conditions. Olson et al., 2011 Id. El nitrostireno deficiente en electrones (14) se sometió a una cicloadición de Diels-Alder con exceso de butadieno para dar una mezcla enantiomérica del derivado de ciclohexeno 15 con excelente rendimiento. Bryce, M. R.; Gardiner, J. M., Functionalised (+/-)-cephalotaxine analogues. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 1989, (16), 1162-1164.

El grupo nitro de 15 se redujo selectivamente a la amina a través de polvo de zinc e isopropanol ácido (Brandt, GEL; Blagg, BSJ, Monoenomycin: a simplified trienomycin A analog that manifests anticancer activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, ACS ASAP; Pei, Z.; Li, X.; von Geldern, T. W.; Madar, D. J.; Longenecker, K.; Yong, H.; Lubben, T. H.; Stewart, K. D.; Zinker, B. A.; Backes, B. J.; Judd, A. S.; Mulhern, M.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Reinhart, G. A.; Fryer, R. M.; Preusser, L. C.; Kempf-Grote, A. J.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M., Discovery of ((4R,5S)-5-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)cyclohex-1-enil)-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-il)methanone (ABT-341), a Highly Potent, Selective, Orally Efficacious, and Safe Dipeptidil Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49 (22), 6439-6442) seguido de acetilación para conseguir acetamida 16 con un rendimiento del 71% en dos etapas. Para construir el sistema de anillo de biarilo, el MOM-éter se escindió para dar el fenol, que después se convirtió en el triflato correspondiente, 17. Una reacción de Suzuki entre el ácido 17 y 3-fluorofenilborónico o el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico, produjo los compuestos de biarilo 18a o 18b, respectivamente. Finalmente, el eterato de trifluoruro de boro promovió la eliminación del éter bencílico (Andrieux, CP; Farriol, M.; Gallardo, I.; Marquet, J., Thermodynamics and kinetics of homolytic cleavage of carbon-oxygen bonds in radical anions obtained by electrochemical reduction of alkyl aryl ethers. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 2002, (5), 985-990) sobre los compuestos 18a-b y dio fenoles 19a-b. La noviosilación catalizada por ácido de Lewis de 19a-b, con carbonato de noviose activado (10), seguido de metanolisis, proporcionó una mezcla inseparable de productos diastereoméricos, 20a-b.



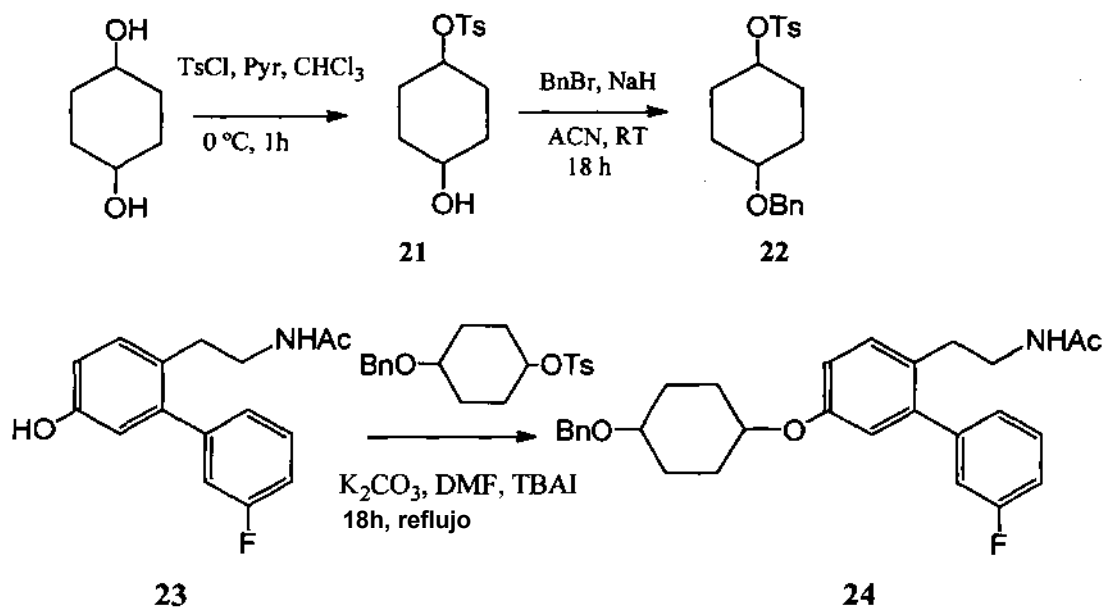


## Esquema 4. Síntesis de novólogos que contienen ciclohexeno.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $\text{CH}_2$ ; en otras palabras, en donde el sustituyente de azúcar de noviose se reemplaza con un sustituyente análogo de azúcar carbocíclico.

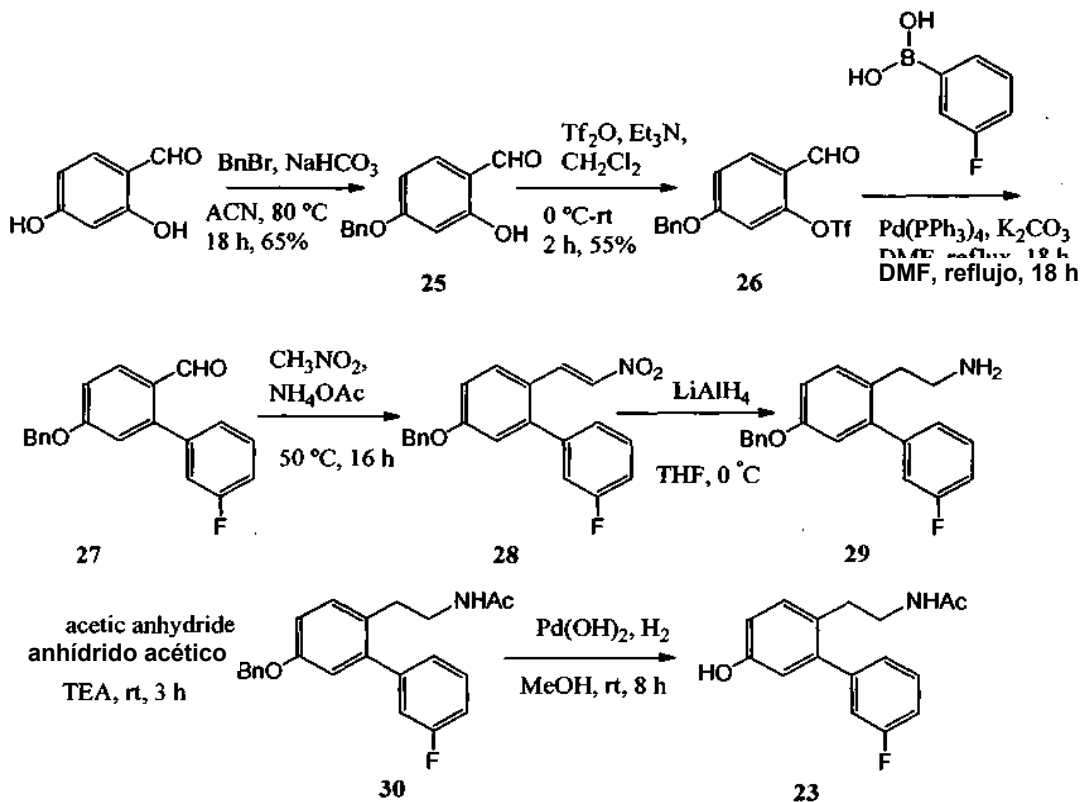
5 En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $\text{CH}_2$ .

Por ejemplo, ciertos compuestos se preparan por la ruta sintética que se muestra en el Esquema 5.



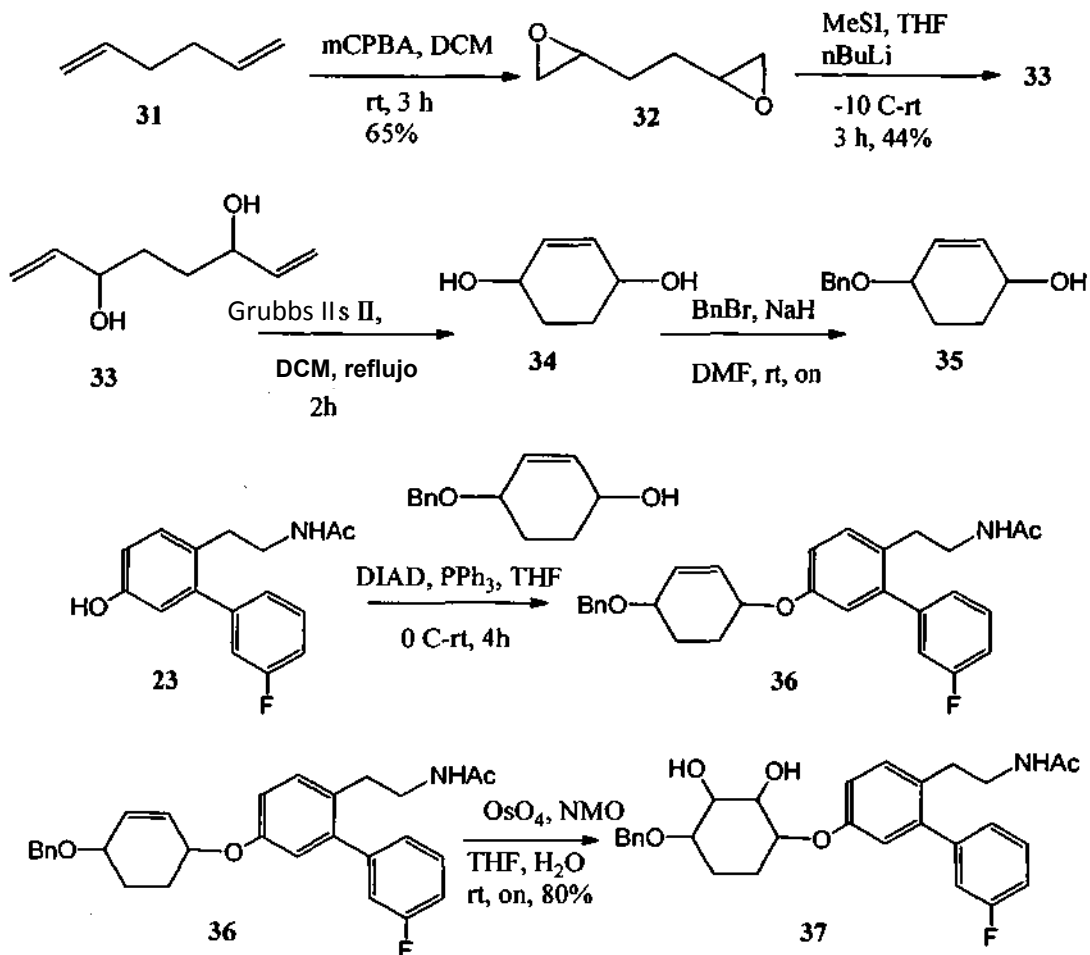
## Esquema 5 Síntesis del compuesto análogo de azúcar carbocíclico 24.

El núcleo intermedio de fenol 23 en el Esquema 5 puede prepararse por la ruta sintética mostrada en el Esquema 6.



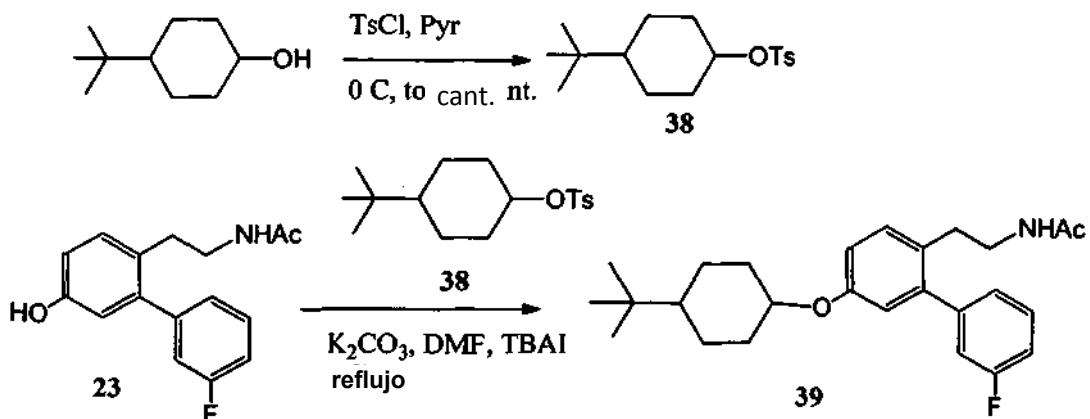
## Esquema 6 Síntesis del núcleo intermedio de fenol 23.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $CH_2$ , Z es CH y  $Z_1$  es CH. En algunas realizaciones, la descripción proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $CH_2$ , y Z-Z<sub>1</sub> es  $-C=C-$ . Por ejemplo, el Esquema 7 muestra una síntesis representativa de un compuesto de Fórmula (I) o, donde  $X_3$  es  $CH_2$  y/o Z-Z<sub>1</sub> es  $-C=C-$ , como el compuesto 36. Por ejemplo, el Esquema 7 muestra una síntesis representativa de compuestos de Fórmula (I), donde  $X_3$  es  $CH_2$  y Z es CH, como el compuesto 37.



Esquema 7 Síntesis de análogos de azúcar carbocíclico 36 y 37.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I) en la que  $X_3$  es  $CH_2$  y  $R_6$  es alquilo. Una ruta sintética representativa se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8 Síntesis del compuesto carbocíclico 39.

## Evaluación de la eficacia neuroprotectora

- Tras la síntesis de los novólogos de cadena lateral de etil acetamida 11a-p que contienen varias sustituciones en el anillo B (aceptores de enlaces de hidrógeno, donadores de enlaces de hidrógeno, grupos hidrófobos y una amina terciaria), se evaluó su eficacia neuroprotectora contra la toxicidad inducida por glucosa de cultivos de neuronas sensoriales del ganglio (DRG) la raíz dorsal embrionaria. Como se muestra en la Tabla 1, los novólogos de acetamida sustituidos en *meta* (11b, 11e y 11f) mostraron una protección significativa contra la glucotoxicidad y fueron comparables a los observados con KU-32. Aunque los correspondientes derivados sustituidos en *orto*- y *para*- (11c, 11d y 11g) mostraron una protección significativa contra la muerte celular inducida por glucosa, eran modestamente menos eficaz que los novólogos 11b, 11e y 11f. Sin embargo, en el caso de los análogos 11i (*orto*- OMe) y 11j (*meta*- OMe) se observó la tendencia opuesta. Los átomos electronegativos en la posición *meta*- (F, Cl, CF<sub>3</sub>) mostraron mayor actividad cito-protectora, que se cree que resulta de interacciones favorables con Lys539 en el bolsillo de unión del extremo C-terminal de Hsp90. Consistente con esta hipótesis, el aumento del tamaño del átomo electronegativo en la posición *meta*- (F a Cl a CF<sub>3</sub>) resultó en una disminución de la actividad neuroprotectora. De forma similar, el volumen estérico también fue desfavorable. El análogo 11b (*meta*- F) fue el compuesto más citoprotector (95% ± 14) evaluado.
- Los átomos electronegativos en la posición *orto* o *para* en el anillo B (11c, 11d y 11g) manifestaron actividades comparables al análogo no sustituido (11a) y fueron menos activos que los análogos *meta*- sustituidos correspondientes (11b, 11e y 11f). Aunque los novólogos 11d y 11g manifestaron protección contra la glucotoxicidad neuronal, fueron menos eficaces que KU-32 y 11b. Compuesto (11m) (*para*- OH), con características de los donadores de enlaces de hidrógeno en la posición para del anillo B, también era un poco, pero no significativamente menos protector que el análogo no sustituido (11a).

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

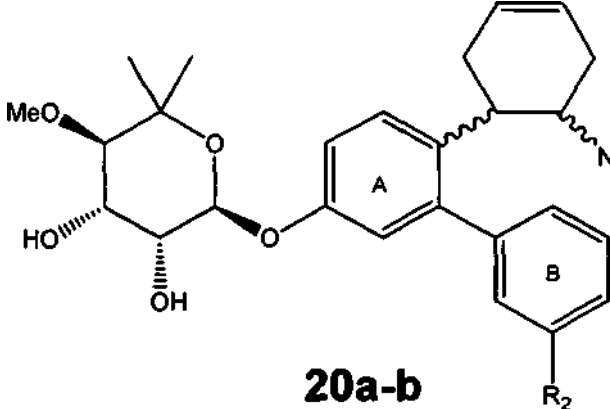
Entrada	R1	R2	R3	X	Y	% de viabilidad celular <sup>a</sup>
11a	H	H	H	C	C	76% ± 11 <sup>#</sup>
11b	H	F	H	C	C	95% ± 14 <sup>#</sup>
11c	H	H	F	C	C	75% ± 27 <sup>#</sup>
11d	Cl	H	H	C	C	71% ± 21 <sup>#,*</sup>
11e	H	Cl	H	C	C	90% ± 23 <sup>#</sup>
11f	H	CF <sub>3</sub>	H	C	C	83% ± 16 <sup>#</sup>
11g	H	H	CF <sub>3</sub>	C	C	74% ± 19 <sup>#,*</sup>
11h	SMe	H	H	C	C	83% ± 40 <sup>#</sup>
11i	OMe	H	H	C	C	92% ± 10 <sup>#</sup>
11j	H	OMe	H	C	C	78% ± 34 <sup>#</sup>
11k	H	Me	H	C	C	82% ± 30 <sup>#</sup>
11l	H	CH <sub>2</sub> -N-morfolina	H	C	C	83% ± 26 <sup>#</sup>
11m	H	H	OH	C	C	67% ± 10 <sup>*</sup>
11n	H	-OCH <sub>2</sub> O-		C	C	83% ± 18 <sup>#</sup>
11o	H	H	H	N	C	61% ± 7 <sup>*</sup>
11p	H	H	H	C	N	81% ± 12 <sup>#</sup>

<sup>a</sup>En presencia de 1 μM de cada novólogo + exceso de glucosa 20 mM. La viabilidad en presencia de exceso de glucosa 20mM + DMSO fue 54% ± 2 y 86% ± 2 en presencia de glucosa + 1 μM KU-32. #, p <0,05 versus glucosa + DMSO; \*p <0,05 versus glucosa + KU-32 (n = 6-24) por novólogo.

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

- 5 Los análogos que contienen piridina (11o-p) también se sintetizaron y evaluaron para determinar su actividad neuroprotectora. El análogo de 3-piridina (11o) no pudo proteger contra la toxicidad inducida por glucosa y también fue significativamente menos protector que el análogo de 4-piridina correspondiente, 11p, KU-32, y el análogo de fenilo no sustituido, 11a. Aunque el análogo que contiene 4-piridina (11p) demostró una actividad neuroprotectora moderadamente mejorada en comparación con el análogo de fenilo simple 11a, esta diferencia en la eficacia no fue significativa.
- 10 También se determinó la actividad neuroprotectora para las novólogos que contiene ciclohexeno-(20a-b) que contienen el flúor o el sustituyente trifluorometano en la posición *meta*- del anillo B. En general, análogos que contienen ciclohexeno-20a-b fueron menos eficaces que los derivados correspondientes que contienen una cadena lateral flexible (11b versus 20a y 11f versus 20b). Aunque no es estadísticamente diferente, el novólogo 20a (*meta*- F) presentó actividad citoprotectora ligeramente mejor que 20b análogo (*meta*-CF<sub>3</sub>), que sigue la misma tendencia observada para los compuestos flexible que contiene acetamida-(11b frente a 11f). Aunque estos datos son inconsistentes con nuestra hipótesis de que la acomodación del bolsillo hidrofóbico mejoraría la eficacia, el anillo de ciclohexeno puede exceder el espacio permitido en esta hendidura de unión.
- 15

**Tabla 2** Datos de viabilidad celular de análogos de ciclohexeno.



Entrada	R2	% de viabilidad celular <sup>a</sup>
<b>20a</b>	F	78% ± 18% <sup>#</sup>
<b>20b</b>	CF <sub>3</sub>	69% ± 15% <sup>#*</sup>

<sup>a</sup>En presencia de novólogo 1 μM + exceso de glucosa 20 mM. La viabilidad en presencia de exceso de glucosa 20mM + DMSO fue 54% ± 2 y 86% ± 2 en presencia de glucosa + 1 μM KU-32. #, p <0,05 versus glucosa + DMSO; \* p <0,05 versus glucosa + KU-32 (n = 8) por novólogo.

- 20 Los datos en la Tabla 1 apoyan claramente que la mayoría de los novólogos sintetizados disminuyen la toxicidad neuronal inducida por el estrés hiperglucémico. Aunque algunos de estos compuestos parecen más eficaces que KU-32 a 1 μM, las diferencias fueron relativamente menores. Por lo tanto, para seguir analizando su eficacia, los compuestos que presentan una alta actividad neuroprotectora se evaluaron adicionalmente para la determinación de los valores de CE<sub>50</sub>. Dado que la diferencia en eficacia para novólogos con sustituciones *meta*-F y *meta*-CF<sub>3</sub> en 11b y 11f no fue significativamente diferente de KU-32 o entre sí a 1 μM, los valores de CE<sub>50</sub> para estos compuestos se
- 25 determinaron junto con 11h, 11i, 11n, y 11o. Como se muestra en la FIG. 4, los valores de CE<sub>50</sub> mejoraron significativamente con una inspección más cercana y se obtuvieron distinciones claras. EL novólogo 11b presentó un valor CE<sub>50</sub> (13,0 ± 3,6 nM) que fue aproximadamente 14 veces menor que KU-32 (240,2 ± 42,5 nM) o 11f (187,7 ± 43,5 nM). También se observaron resultados similares para el novólogo 11n, que presentó un valor de CE<sub>50</sub> de 18,4 ± 3,2 nM. Por el contrario, el novólogo 11h, que mostró una eficacia similar a KU-32 a 1 μM, presentó una CE<sub>50</sub> de 384 ± 108 nM, aproximadamente 1,6 veces mayor que KU-32.
- 30

- Los datos en la FIG. 4 demuestran que los novólogos 11b y 11n son sorprendentemente más citoprotectores que el compuesto principal inicial, KU-32. Como se demostró previamente que la actividad citoprotectora manifestada por KU-32 requiere Hsp70, la capacidad de 11b y 11n para inducir Hsp70 se determinó en relación con KU-32. Se
- 35 incubaron concentraciones crecientes de KU-32, 11n y 11b con neuronas sensoriales DRG durante 24 horas antes de que las células se sometieran a 4 horas de estrés glucotóxico. Los niveles de Hsp70 se examinaron realizando análisis

de inmunotransferencia con los lisados celulares (figura 5). 11n y 11b indujeron niveles de Hsp70 a concentraciones similares (10 nM) a las necesarias para la neuroprotección. Aunque correlativos, estos datos proporcionan un vínculo claro entre la neuroprotección y la capacidad de 11b y 11n para inducir la respuesta al choque térmico, como lo demuestran los niveles de Hsp70.

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

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

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

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

La presente invención está dirigida al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en este documento para tratar y/o prevenir un trastorno neurodegenerativo tal como neuropatía periférica diabética y/o proporcionar neuroprotección.

- 25 Composiciones de la presente invención

- Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas proporcionan neuroprotección y se usan para tratar y/o prevenir trastornos neurodegenerativos.

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

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

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

### Ejemplos

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

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

de Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante 2 días para eliminar las células proliferantes. Se realizaron experimentos en neuronas DRG al tercer día en cultivo después de colocar las células en medio de crecimiento fresco.

#### Ejemplo 2 Ensayo de glucotoxicidad.

5 Los DRG inmaduros son susceptibles a la muerte inducida por hiperglucemia. Vincent, A. M.; Kato, K.; McLean, L. L.; Soules, M. E.; Feldman, E. L., Sensory Neurons and Schwann Cells Respond to Oxidative Stress by Increasing Antioxidant Defense Mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 2009, 11, 425-438. Por lo tanto, se añadió una glucosa 20 mM adicional al medio de crecimiento del Ejemplo 1 (produciendo un total de glucosa 45 mM) durante 4 horas. Los experimentos preliminares encontraron que un exceso de glucosa 20 mM durante 4 horas fue suficiente para inducir una pérdida reproducible del 40-50% en la viabilidad neuronal. Como resultado, la toxicidad inducida por el cambio

10 agudo en la concentración de glucosa lo convierte en un modelo útil para la detección de drogas. Urban, M. J.; Li, C.; Yu, C.; Lu, Y.; Krise, J. M.; McIntosh, M. P.; Rajewski, R. A.; Blagg, B. S. J.; Dobrowsky, R. T., Inhibiting Heat Shock Protein 90 Reverses Sensory Hypoalgesia in Diabetic Mice. *ASN Neuro* 2010, 2, e00040 DOI:189-199; Vincent, A. M.; Stevens, M. J.; Backus, C.; McLean, L. L.; Feldman, E. L., Cell culture modeling to test therapies against hyperglycemia-mediated oxidative stress and injury. *Antioxid Redox Signal* 2005, 7 (11-12), 1494-506.

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

25 Desafortunadamente, el uso de cultivos altamente purificados es problemático ya que las células extienden neuritas y establecen conexiones entre sí, por lo que se vuelven resistentes a la muerte inducida por hiperglucemia. Yu, C.; Rouen, S.; Dobrowsky, R. T., Hyperglycemia and downregulation of caveolin-1 enhance neuregulin-induced demyelination. *Glia* 2008, 56, 877-887.

30 Las neuronas DRG se incubaron durante la noche con los compuestos de ensayo en presencia de medio Neurobasal, 50 ng/ml de NGF y antibióticos solamente. Para controlar la eficacia de los compuestos en la protección de las neuronas DRG contra la glucotoxicidad, se utilizó Calcein AM (Invitrogen, Carlsbad, CA) para medir la viabilidad celular. La hidrólisis de calceína AM a un producto fluorescente solo puede ocurrir en células vivas. Se añadió exceso de glucosa a los cultivos durante 4 horas y se midió la viabilidad celular incubando las células con calceína AM 2  $\mu$ M durante 30 minutos en la oscuridad a 37 °C. Después se midió la fluorescencia usando un lector de placas con longitudes de onda de excitación y emisión establecidas a 485 nm y 520 nm, respectivamente. Las lecturas arbitrarias de fluorescencia se normalizaron a la cantidad total de proteína de cada pocillo respectivo de los cultivos neuronales.

35 Las concentraciones de proteína en cada pocillo se determinaron usando el ensayo de proteína DC (Bio-Rad). Las diferencias significativas en la eficacia de los novólogos para aumentar la viabilidad celular se determinaron usando un ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis y el ensayo posterior de Dunn.

#### Ejemplo 3 Química General-RMN.

40 Se registraron  $^1\text{H}$  RMN a 400 o 500 MHz (Bruker DRX-400 Bruker con una sonda de gradiente H/C/P/F QNP) y se registraron espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN a 125 MHz (Bruker DRX 500 con banda ancha, triple resonancia inversa) y espectrómetro de sonda HR-MA de giro mágico de alta redisolución); los cambios químicos se informan en  $\delta$  (ppm) con respecto al cloroformo-d de referencia interno ( $\text{CDCl}_3$ , 7,27 ppm).

#### Ejemplo 4 Química General-Mass Spectroscopy y HPLC.

Los espectros de FAB (HRMS) se registraron con un LCT Premier (Waters Corp., Milford, MA).

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

50

Ejemplo 5 Síntesis de trifluorometanosulfonato de 5-(benciloxi)-2-formilfenilo (3): se agitó una disolución de fenol 2 (11,2 g, mmol) en DCM anhidro (245 ml) a 0 °C y se añadió trietilamina (10,2 ml, 73,5 mmol) seguido de anhídrido trifílico (13,8 ml, 63,5 mmol) durante 5 minutos. Una vez completada la reacción se inactivó por adición de agua (50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4:1, Hex:EtOAc) para conseguir triflato 3 como un aceite amarillo (8,4 g, 23,6 mmol, 48%). Inmediatamente usado en reacciones de acoplamiento de Suzuki.

55

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

- 5-(benciloxi)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6a): triflato 5 (0,246 g, 0,68 mmol), ácido fenilborónico 2a (92 mg, 0,75 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (70,4 mg, 0,068 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,169 g, 1,2 mmol) se disolvió en DMF (6,8 ml) bajo atmósfera de argón en un tubo sellado. La mezcla de reacción resultante se selló y se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a TA, se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir 6a (0,16 g, 0,56 mmol, 82%) como un sólido amorfo.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,55- 7,34 (m, 10H), 7,11 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  191,2, 162,8, 148,6, 137,8, 136,0, 130,0, 128,8, 128,4, 127,6, 116,3, 114,7, 70,4; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{20}H_{16}O_2Na$ , calcd, 311,1042; encontrado, 311,1046.
- 5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (6b): utilizando ácido 3-fluorofenilborónico.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,85 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,7, 162,9, 161,7, 147,2, 140,1, 136,0, 130,5, 129,0, 128,6, 127,8, 126,0, 117,1, 116,9, 116,4, 115,5, 115,1, 70,6; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{20}H_{15}FO_2Na$ , calcd, 329,0948; encontrado, 329,0952.
- 5-(benciloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6c): utilizando ácido 4-fluorofenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,84 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J = 8,7, 1,0$  Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (dd,  $J = 8,0, 2,5$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,9, 162,8, 147,4, 136,0, 131,7, 131,6, 130,5, 128,8, 128,5, 127,7, 127,6, 116,5, 115,6, 115,4, 114,7, 70,4; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{20}H_{15}FO_2Na$ , calcd, 329,0948; encontrado, 329,0944.
- 5-(benciloxi)-2'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6d): utilizando ácido 2-clorofenilborónico.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,55- 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 8H), 7,17 - 7,12 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,16 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,3, 162,9, 145,1, 136,8, 135,9, 133,5, 131,6, 130,0, 129,8, 129,6, 128,8, 128,4, 127,6, 127,6, 126,9, 116,7, 115,1, 70,4; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{20}H_{15}ClO_2Na$ , calcd, 345,0658; encontrado, 345,0653.
- 5-(benciloxi)-3'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6e): utilizando ácido 3-clorofenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 8H), 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (dd,  $J = 8,3, 2,8$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,4, 162,8, 146,8, 139,7, 135,9, 134,5, 130,5, 129,8, 129,7, 128,8, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,5, 116,3, 115,0, 70,4; HRMS  $m/z$ :  $[M + Cl^-]$  para  $C_{20}H_{15}Cl_2O_2$ , calcd, 341,0505; encontrado, 341,0508.
- 5-(benciloxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6f): usando ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (td,  $J = 1,6, 0,8$  Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 5H), 7,15- 7,11 (dd,  $J = 8,7, 2,2$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,4, 163,0, 146,8, 138,8, 135,9, 133,4, 131,0, 130,9, 129,0, 129,0, 128,6, 127,8, 127,6, 126,6, 126,5, 125,2, 116,7, 115,2, 70,6; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{21}H_{15}F_3O_2Na$ , calcd, 379,0922; encontrado, 379,0926.
- 5-(benciloxi)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6g): usando ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,84 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,55- 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 6H), 7,17-7,12 (dd,  $J = 9,1, 2,2$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,2, 162,9, 146,7, 141,7, 135,9, 130,8, 130,3, 128,9, 128,6, 127,7, 127,5, 125,5, 125,4, 122,8, 116,6, 115,1, 70,5; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{21}H_{16}F_3O_2$ , calcd, 357,1097; encontrado, 357,1096.
- 5-(benciloxi)-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6h): utilizando ácido 2-(metiltio)fenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,62 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 6H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,36 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190,8, 163,0, 146,3, 138,4, 136,2, 136,1, 130,4, 129,5, 129,1, 128,8, 128,4, 127,8, 127,7, 124,7, 124,6, 116,4, 115,3, 70,4, 15,6; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{21}H_{18}O_2SNa$ , calcd, 357,0920; encontrado, 357,0923.
- 5-(benciloxi)-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6i): utilizando ácido 2-metoxifenilborónico.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,73 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 5H), 7,37 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,98 - 6,95 (dd,  $J = 2,4, 1,1$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,75 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  191,5, 163,1, 156,6, 144,5, 136,2, 131,4, 130,1, 129,2, 128,8, 128,4, 127,9, 127,7, 126,8, 121,0, 116,9, 114,5, 110,8, 70,3, 55,5; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{21}H_{19}O_3$ , calcd, 319,1329; encontrado, 319,1333.
- 5-(benciloxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6j): utilizando ácido 3-metoxifenilborónico.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 6H), 7,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,05- 6,93 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{21}H_{18}O_3Na$ , calcd, 341,1154; encontrado, 341,1150.
- 5-(benciloxi)-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6k): utilizando ácido 3-metilfenilborónico.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,85 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (ddd,  $J = 8,8, 2,6, 0,9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H);

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,4, 162,8, 148,9, 138,3, 137,9, 136,2, 130,9, 130,1, 129,2, 128,9, 128,5, 128,5, 127,8, 127,3, 116,3, 114,8, 70,5, 21,7; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na, calcd, 325,1205; encontrado, 325,1217.

5- (benciloxi)-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (6l): utilizando el éster de pinacol del ácido 3-(4-morfolinometil)fenilborónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 7H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,56 (s, 3H), 2,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,0, 162,7, 148,5, 138,3, 137,8, 136,0, 130,7, 130,2, 129,1, 128,8, 128,4, 127,6, 127,6, 116,4, 114,5, 70,4, 67,1, 63,2, 53,7; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Na, calcd, 410,1726; encontrado, 410,1730.

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

10 El biarilfenol parcialmente purificado se trató con TBSCl (1,2 eq.) e imidazol (3 eq.) en DCM y se agitó durante 2 a temperatura ambiente. Después de completar la reacción por TLC, la mezcla de reacción resultante se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 4:1, Hex:EtOAc) para conseguir 6m (94%) como un sólido amorfo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 5H), 7,26 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,29 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,2, 162,7, 156,0, 148,4, 136,1, 131,2, 130,6, 130,0, 128,7, 128,3, 127,6, 127,5, 120,0, 116,1, 114,3, 70,3, 25,7, 18,3,4,3; ESI- HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub>Si, calcd, 441,5899, encontrado 441,5896.

20 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-(benciloxi) benzaldehído (6n): utilizando ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,15 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191,2, 162,8, 148,2, 147,9, 147,9, 136,1, 131,6, 130,2, 128,8, 128,4, 127,7, 127,6, 124,0, 116,2, 114,5, 110,3, 108,3, 101,5, 70,4; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na, calcd, 355,0941; encontrado, 355,0935.

25 4-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)benzaldehído (6o): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,79 (s, 1H), 8,65 (dd, 2H, *J* = 5,1, 8,3 Hz), 8,01 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,48-7,26 (m, 6H), 7,09 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 5,14 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187,8, 165,3, 160,5, 135,8, 131,2, 129,0, 128,7, 127,8, 120,0, 109,5, 102,1, 91,0, 70,8; HRMS (FAB) *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>, calcd, 290,1181; encontrado, 290,1177.

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

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

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

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

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

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

55 5-(benciloxi)-3'-cloro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (7e): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,3 6 (m, 8H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,1, 141,1, 140,9, 137,4, 136,1, 134,7, 129,9, 129,6, 129,6, 129,5,



129,0, 128,8, 128,5, 128,4, 128,0, 127,6, 120,9, 116,9, 115,5, 109,9, 70,4; HRMS  $m/z$ : [M + Cl] para  $C_{21}H_{16}Cl_2NO_3$ , calcd, 400,0513; encontrado, 400,0505.

5 (E)-5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)-3'-(trifluorometil)-1,1'-bifeniloo (7f): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,34 (m, 7H), 7,13 - 7,05 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,6, 155,7, 152,1, 145,1, 140,6, 140,0, 137,2, 136,4, 136,0, 133,2, 129,7, 129,3, 129,0, 128,6, 127,7, 121,0, 117,1, 115,8, 70,6; HRMS  $m/z$ : [M + H<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{17}F_3NO_3$ , calcd, 400,1161; encontrado, 400,1157.

10 (E)-5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil) 4'-(trifluorometil)-1,1'-bifeniloo (7g): empujado a través de tapón de  $SiO_2$ . TS1-189: 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 8H), 7,11 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,19 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,4, 147,8, 144,9, 144,3, 139,8, 138,6, 137,1, 136,4, 135,8, 133,5, 131,2, 129,5, 129,1, 128,8, 128,5, 127,6, 124,2, 120,8, 120,4, 117,0, 115,6, 70,4; HRMS  $m/z$ : [M + H<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{17}F_3NO_3$ , calcd, 400,1155; encontrado, 400,1151.

15 (E)-5'-(benciloxi)-2'-(2-nitrovinil)-[1,1''-bifenil]-2-il)(metil)sulfano (7h): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 7H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,35 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,5, 144,9, 138,0, 137,5, 137,2, 136,1, 135,7, 130,0, 129,4, 129,3, 128,8, 128,4, 127,7, 125,0, 124,9, 121,6, 117,0, 115,8, 70,3, 15,6; HRMS  $m/z$ : [M + K<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{19}NO_3SK$ , calcd, 416,0718; encontrado, 416,0756.

20 (E)-5-(benciloxi)-2'-metoxi-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenilo (7i): 1H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 7H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,74 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,6, 156,4, 143,7, 138,8, 136,3, 135,3, 131,4, 130,4, 128,9, 128,4, 127,7, 122,0, 121,1, 117,5, 115,1, 111,4, 70,4, 55,6; HRMS  $m/z$ : [M + H<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{19}NO_4$ , calcd, 362,1387; encontrado, 362,1389.

25 (E)-5-(benciloxi)-3''-metoxi-2-(2-nitrovinil)-1''-Mfenilo (7j): 1H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 7,07 - 7,02 (m, 3H), 7,02 - 6,97 (ddd,  $J = 8,2, 2,6, 0,9$  Hz, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,80 (dd,  $J = 2,6, 1,6$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,5, 159,8, 146,8, 140,6, 138,2, 136,2, 135,9, 129,9, 129,5, 129,0, 128,6, 127,7, 122,3, 121,1, 116,8, 115,4, 115,4, 114,1, 70,5, 55,6; HRMS  $m/z$ : [M + Na<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{19}NO_4Na$ , 384,1212; encontrado, 384,1218.

30 (E)-5-(benciloxi)-3'-metil-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenilo (7k): 1H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 7H), 7,39 - 7,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138,4, 135,8, 130,4, 129,5, 129,3, 128,9, 128,7, 128,5, 127,8, 127,8, 126,9, 121,1, 116,8, 115,3, 77,5, 77,4, 77,2, 77,0, 70,5 21,7; HRMS  $m/z$ : [M + Na<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{19}NO_3Na$ , calcd, 368,1263; encontrado, 368,1257.

35 (E)-4-((5'-(benciloxi)-2'-(2-nitrovinil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)metil)morfolina (7l): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 8H), 7,33 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (dd,  $J = 6,7, 1,8$  Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 5,15 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (t,  $J = 4,1$  Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,55-2,40 (dd,  $J = 5,7, 3,4$  Hz, 4H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,5, 146,9, 139,2, 138,5, 138,1, 136,1, 135,8, 130,6, 129,5, 129,3, 128,9, 128,8, 128,5, 128,4, 127,7, 121,0, 116,9, 115,1, 70,4, 67,1, 63,3, 53,8; HRMS  $m/z$ : [M + H<sup>+</sup>] para  $C_{26}H_{27}N_2O_4$ , calcd, 431,1971; encontrado, 431,1974.

40 (E)-((5''-(benciloxi)-2''-(2-nitrovinil)-[1,1''-bifenilo]-4-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (7m): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,30 (s, 6H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,5, 156,2, 146,8, 138,5, 136,2, 135,8, 132,2, 131,0, 129,6, 128,9, 128,5, 127,7, 121,1, 120,4, 116,8, 115,0, 70,4, 25,9, 18,4, -4,1; HRMS (FAB)  $m/z$ : [M + Na<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{31}NO_4SiNa$ , calcd, 484,1914; encontrado, 484,1936.

45 (E)-5-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol (7n): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 6H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,17 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,4, 148,0, 147,9, 146,5, 138,1, 136,1, 135,7, 132,9, 129,5, 128,8, 128,4, 127,6, 123,6, 121,0, 116,7, 115,0, 109,9, 108,5, 101,5, 70,3; HRMS (FAB)  $m/z$ : [M + H<sup>+</sup>] para  $C_{22}H_{18}NO_5$ , calcd, 376,1185; encontrado, 376,1160.

50 (E)-3-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)piridina (7o): 1H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,59 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,47 - 7,32 (m, 8H), 7,12 - 7,06 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,5, 149,9, 149,6, 142,8, 136,9, 136,8, 136,3, 135,8, 134,8, 129,7, 128,8, 128,5, 127,6, 123,4, 121,1, 117,1, 115,8, 70,4; HRMS (FAB)  $m/z$ : [M + Na<sup>+</sup>] para  $C_{20}H_{17}N_2O_3$ , 333,1239; encontrado, 333,1234.

55 (E)-4-(5-(benciloxi)-2-(2-nitrovinil)fenil)piridina (7p): 1H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,74 (dd, 2H,  $J = 1,6, 4,4$  Hz), 7,91 (d, 1H,  $J = 13,6$  Hz), 7,67 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,48 (d, 1H,  $J = 13,4$  Hz), 7,41 (m, 5H), 7,25 (dd, 2H,  $J = 1,6, 4,4$  Hz), 7,11 (dd, 1H,  $J = 2,6, 8,7$  Hz), 7,01 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 5,17 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161,2, 150,2, 147,0, 143,7, 136,7, 136,6, 135,8, 128,9, 127,6, 124,5, 120,7, 116,8, 116,1, 70,6; ESI-HRMS  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{17}N_2O_3$  [M + H]<sup>+</sup> 333,1239, encontrado 333,1249.

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

5 N-(2-(5-(benciloxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8a): se añadió nitrostireno 7a (182 mg, 0,55 mmol) en THF (0,7 ml) gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio (42 mg, 1,12 mmol) en THF (2 ml) bajo atmósfera de órgano a temperatura ambiente. Una vez completada (casi inmediatamente) la reacción se interrumpió por la adición  
 10 con DCM, y se secó sobre  $K_2CO_3$ . Tras la filtración, la mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con DCM, y se secó sobre  $K_2CO_3$ . Tras la filtración, la mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con DCM, y se secó sin purificación adicional. Se añadieron anhídrido acético (58  $\mu$ L, 0,62 mmol) y trietilamina (93  $\mu$ L, 0,67 mmol) a una disolución de la amina cruda en DCM (5,6 ml) bajo una atmósfera orgánica a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml); fracciones  
 15 orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ; 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir acetamida 8a (0,12 g, 0,35 mmol, 64%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,50-7,38 (m, 8H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (dd,  $J$  = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,71 (br s, NH), 5,08 (s, 2H), 3,42 - 3,16 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,64 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,2, 157,2, 143,4, 141,4, 137,0, 130,8, 129,1, 128,7, 128,6, 128,4, 128,0, 127,6, 127,2, 116,6, 114,2, 70,1, 40,7, 31,9, 23,2; HRMS  $m/z$ :  $[M + K^+]$  para  $C_{23}H_{23}NO_2K$  calc, 384,1361; encontrado, 384,1359.

20 N-(2-(S-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8b):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 - 7,30 (m, 6H), 7,24 - 7,18 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 7,04 - 6,92 (ddd,  $J$  = 18,6, 8,2, 2,5 Hz, 2H), 6,85 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,34 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,32 - 3,21 (q,  $J$  = 6,4, 5,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,3, 157,3, 143,7, 142,2, 136,9, 131,0, 130,1, 123,0, 128,8, 128,6, 128,2, 127,7, 125,0, 116,5, 116,4, 114,6, 114,4, 70,2, 40,8, 32,0, 23,3; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{23}H_{23}FNO_2$ , calcd, 364,1713; encontrado, 364,1705.

25 N-(2-(5-(benciloxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8c):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,44 - 7,31 (m, 6H), 7,27 - 7,22 (dd,  $J$  = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 3H), 6,96 - 6,91 (dd,  $J$  = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 5,83 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,33 - 3,15 (q,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 2,78 - 2,66 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,5, 157,3, 142,4, 137,0, 130,9, 130,8, 130,7, 128,7, 128,7, 128,2, 127,7, 116,8, 115,5, 115,3, 114,3, 70,2, 40,8, 32,0, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{23}H_{22}FNO_2Na$ , calcd, 386,1527; encontrado, 386,1529.

30 N-(2-(5-(benciloxi)-2'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8d):  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45- 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,35- 7,29 (m, 3H), 7,25- 7,21 (m, 1H), 7,05- 6,95 (dd,  $J$  = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,93 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,36 - 3,19 (ddq,  $J$  = 19,3, 13,0, 6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 1,93 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175,7, 171,0, 157,1, 140,4, 139,8, 136,9, 133,1, 131,3, 130,2, 129,6, 129,0, 128,6, 128,0, 127,6, 126,8, 116,4, 114,9, 70,1, 40,3, 31,8, 22,9; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{23}H_{23}ClNO_2$ , calcd, 380,1417; encontrado, 380,1415.

35 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-cloro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8e):  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 - 7,28 (m, 8H), 7,25- 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (dd,  $J$  = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 5,46 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171,6, 157,5, 143,2, 142,1, 136,9, 134,3, 131,1, 129,9, 129,3, 128,8, 128,3, 127,7, 127,6, 127,5, 116,7, 114,8, 70,3, 46,1, 41,3, 31,7, 22,5, 8,8; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{23}H_{23}ClNO_2$ , calcd, 380,1412; encontrado, 380,1414.

40 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8f):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,55- 7,49 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,24 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (dd,  $J$  = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,90 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,34 - 3,23 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,7, 157,4, 142,2, 141,9, 136,5, 132,6, 131,1, 129,0, 128,8, 128,5, 128,2, 127,7, 124,2, 116,7, 114,8, 70,3, 40,8, 31,9, 23,0; HRMS  $m/z$ :  $[M + H^+]$  para  $C_{24}H_{23}F_3NO_2$ , calcd, 414,1676; encontrado, 414,1681.

45 N-(2-(5-(benciloxi) 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8g):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,23 (m, 8H), 6,99 - 6,94 (dd,  $J$  = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,33 - 3,19 (dd,  $J$  = 14,3, 6,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,68 (dd,  $J$  = 8,3, 6,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,3, 157,1, 145,1, 141,8, 136,8, 130,9, 129,5, 129,1, 128,6, 128,6, 127,5, 125,6, 125,5, 125,2, 122,9, 116,4, 114,6, 70,1, 40,6, 31,9; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{24}H_{22}F_3NO_2Na$ , calcd, 436,1495; encontrado, 436,1489.

50 N-(2-(5-(benciloxi)-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8h):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 - 7,30 (m, 7H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,98 (ddd,  $J$  = 8,5, 2,8, 1,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 5,63 (br s, NH), 5,05 (s, 2H), 3,43 - 3,16 (ddt,  $J$  = 42,5, 13,3, 6,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,52 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 2,39 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 3H), 1,84 (d,  $J$  = 1,0 Hz, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,3, 157,3, 141,1, 139,1, 137,6, 137,0, 130,6, 129,8, 129,4, 128,7, 128,4, 128,1, 127,7, 124,5, 124,0, 116,5, 115,2, 70,2, 40,1, 31,7, 23,3, 15,2; HRMS  $m/z$ :  $[M + Na^+]$  para  $C_{24}H_{25}NO_2SNa$ , calcd, 414,1504; encontrado, 414,1509.

N-(2-(5-(benciloxi)-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8i):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,22 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (dd,  $J$  = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 4H), 6,85 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 5,51 (br s, NH), 5,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 - 3,18 (m, 2H), 2,68 - 2,56 (td,  $J$  = 6,8, 3,7 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H);  $^{13}C$  RMN (125

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,0, 157,2, 156,4, 139,9, 137,1, 131,2, 130,1, 129,2, 128,7, 128,1, 127,8, 120,9, 116,8, 114,4, 111,2, 70,1, 55,8, 40,4, 31,9, 23,5; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>, calcd, 376,1913; encontrado, 376,1902.

5 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8j): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 3H), 5,49 (br s, NH), 5,06 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 - 3,22 (q, *J* = 6,6, 6,2 Hz, 2H), 2,85-2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1, 159,5, 157,2, 143,3, 142,9, 137,0, 130,8, 129,5, 128,7, 128,1, 128,1, 127,7, 121,6, 116,5, 114,9, 114,3, 112,7, 70,17, 55,4, 40,8, 32,0, 23,3; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

10 N-(2-(5-(benciloxi)-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8k): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (q, *J* = 7,7, 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,51 (br s, NH), 5,08 (s, 2H), 3,34 - 3,24 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,83 - 2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,0, 157,2, 143,5, 141,4, 138,0, 137,0, 130,7, 129,9, 128,7, 128,7, 128,3, 128,1, 128,0, 127,6, 126,2, 116,5, 114,2, 70,1, 40,8, 31,9, 23,3, 21,6; ESI-HRMS *m/z* calculated para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 382,1777, encontrado 382,1770.

15 NMRN-(2-(5-(benciloxi)-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8l): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,75- 3,69 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,36 - 3,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,80 - 2,68 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,0, 157,3, 143,4, 141,5, 138,0, 137,1, 130,9, 123,0, 128,7, 128,7, 128,4, 128,2, 128,2, 128,0, 127,7, 116,8, 114,1, 70,2, 67,1, 63,5, 53,8, 40,6, 32,1, 23,4; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, calcd, 445,2491; encontrado, 445,2494.

20 N-(2-(5-(benciloxi)-4'-(terc-butildimetilsilil)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (8m): 1H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,42 - 7,36 (dt, *J* = 10,5, 5,7 Hz, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,34 - 3,23 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,97 (s, 9H), 0,25 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,9, 157,3, 155,0, 143,3, 137,2, 134,5, 130,8, 130,2, 128,7, 128,1, 127,7, 120,0, 116,8, 114,0, 70,2, 53,6, 40,7, 32,1, 25,8, 23,4, 18,4, -4,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>SiNa, calcd, 498,2440; encontrado, 498,2447.

30 N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4-(benciloxi)fenetil) acetamida (8n): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 - 7,36 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,69 - 5,60 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,42 - 3,16 (m, 2H), 2,93 - 2,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,4, 157,2, 147,5, 146,8, 143,0, 137,0, 135,2, 130,8, 129,3, 128,8, 128,1, 127,6, 123,2, 122,4, 116,7, 114,1, 109,7, 108,3, 101,2, 70,1, 40,7, 31,9, 23,2; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na, calcd, 412,1519; encontrado, 412,1524.

35 N-(4-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)fenetilo) acetamida (8o): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 - 8,52 (dd, *J* = 18,2, 4,0 Hz, 2H), 7,71 - 7,63 (dt, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 7H), 7,06 - 6,97 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,36 - 3,20 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,78 - 2,67 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1, 157,5, 149,6, 148,5, 139,5, 136,9, 131,2, 129,0, 128,8, 128,3, 127,7, 123,5, 116,9, 115,0, 70,3, 40,7, 32,2, 23,5; HRMS (FAB) *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, calcd, 347,1759; encontrado, 347,1754.

40 N-(4-(benciloxi)-2-(piridin-4-il)fenetilo) acetamida (8p): 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,35 - 3,23 (dd, *J* = 14,5, 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,4, 158,1, 156,3, 137,2, 132,3, 132,2, 130,8, 128,7, 128,5, 129,7, 127,5, 117,9, 106,2, 103,0, 69,9, 41,1, 29,7, 29,6, 23,1; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na, calcd, 369,1579; encontrado, 369,1573.

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

45 N-(2-(5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9a): se añadió paladio sobre carbono (10%, 5 mg) a 8a (120 mg, 0,35 mmol) en MeOH desgasificado (3,5 ml) y la disolución se colocó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 12 h, la disolución se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El eluyente se concentró para conseguir un sólido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100:5, DCM:MeOH) para conseguir fenol 9a (64 mg, 0,25 mmol, 79%) como un sólido amorfo amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 a 7,14 (m, 5H), 7,11 a 7,5 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,61 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,2, 155,2, 143,4, 141,6, 130,8, 129,1, 128,4, 127,2, 127,2, 117,4, 115,0, 41,1, 31,8, 23,2; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na, calcd, 278,1151; encontrado, 278,1155.

55 N-(2-(3'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9b): 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,15 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, MeOD) δ 173,1, 164,8, 162,9, 156,7, 145,5, 143,3, 132,0, 131,0, 128,3, 126,1, 117,6, 115,9, 114,7, 41,8, 32,8, 22,5; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>Na, calcd, 296,1063; encontrado, 296,1059.

- N-(2-(4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9c): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 3H), 6,71 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, MeOD) δ 173,0, 156,7, 143,5, 139,2, 131,9, 131,9, 131,8, 128,5, 117,8, 116,0, 115,8, 115,7, 41,8, 32,9, 22,5; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>Na, calcd, 296,1063; encontrado, 296,1065.
- 5 N-(2-(2'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9d): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (br s, OH), 7,45- 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 2,63 - 2,44 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,1, 155,1, 140,5, 140,0, 133,2, 131,4, 130,5, 129,7, 129,0, 127,7, 126,9, 117,3, 115,7, 40,5, 31,8, 23,3; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>, 290,0948; encontrado, 290,0941.
- 10 N-(2-(3'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9e): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,09 (m, 5H), 6,83 - 6,76 (dq, *J* = 8,1, 4,9, 3,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (dd, *J* = 18,3, 2,7 Hz, 1H), 3,34 - 3,23 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (dt, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,8, 154,9, 143,6, 141,6, 131,0, 130,9, 129,7, 129,2, 128,5, 127,5, 117,4, 115,5, 115,0, 41,0, 32,0, 23,4; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>Na, calcd, 312,0762; encontrado, 312,0788.
- 15 N-(2-(5-hidroxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9f): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 - 7,39 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,34 - 3,18 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,3, 155,4, 142,4, 141,8, 132,6, 131,0, 130,8, 128,9, 126,9, 125,8, 125,8, 124,0, 117,3, 115,6, 60,7, 41,0, 21,2; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na, calcd, 346,1031; encontrado, 346,1040.
- N-(2-(5-hidroxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9 g): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* = 2,5, 8,3 Hz), 6,59 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 4,09 (br s, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,76 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5, 155,1, 146,3, 141,7, 130,8, 129,5, 127,1, 125,1 (q, *J* = 4,2 Hz), 116,9, 116,5, 115,3, 45,6, 40,6, 23,0; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na, calcd, 346,1031; encontrado, 346,1025.
- 20 N-(2-(5-hidroxi-2'-(metiltio)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9H): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25- 7,14 (m, 3H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,51 (br s, NH), 3,42 - 3,16 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5, 154,5, 141,2, 139,1, 137,6, 130,7, 123,0, 128,8, 128,5, 124,6, 124,0, 117,3, 115,6, 40,2, 31,6, 23,4, 15,2; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>SNa, calcd, 324,1034; encontrado, 324,1035.
- 25 N-(2-(5-hidroxi-2'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9i): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (br s, OH), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,05- 6,94 (m, 3H), 6,83 - 6,76 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 - 3,17 (ddt, *J* = 34,4, 13,1, 6,5 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,0, 156,4, 155,1, 139,9, 131,3, 130,5, 130,1, 129,1, 128,5, 121,0, 117,7, 115,2, 111,4, 55,9, 40,7, 31,7, 23,3; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na, calcd, 308,1263; encontrado, 308,1264.
- 30 N-(2-(5-hidroxi-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9J): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (br s, OH), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,70 (m, 5H), 5,59 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 - 3,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,1, 159,4, 155,1, 143,3, 143,0, 130,9, 129,5, 127,3, 121,7, 117,2, 115,1, 115,0, 112,6, 55,4, 41,1, 31,8, 23,3; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>, calcd, 286,1443; encontrado, 286,1436.
- 35 N-(2-(5-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9k): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (br s, OH), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,53 (br s, NH), 3,31 - 3,21 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,9, 155,0, 143,6, 141,6, 138,1, 130,8, 1230,0, 128,3, 128,0, 127,4, 126,3, 117,4, 114,9, 41,1, 31,8, 23,3, 21,7; HRMS *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na, calcd, 292,1308; encontrado, 292,1314.
- 40 N-(2-(5-hidroxi-3'-(morfolinontetil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9l): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,23 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,50 (br s, NH), 3,74 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,29 - 3,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,87 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5, 155,0, 143,4, 141,7, 130,9, 130,2, 128,4, 128,2, 117,5, 115,0, 66,9, 63,4, 53,8, 40,8, 32,0, 23,4; HRMS *m/z*: [M + H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, calcd, 355,2022; encontrado, 355,2024.
- 45 N-(2-(4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (9 m): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 - 7,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,10 - 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (br s, OH), 6,91 - 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,34 - 3,21 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7, 155,0, 154,9, 143,3, 134,6, 130,9, 130,3, 127,8, 120,0, 117,4, 114,7, 41,0, 32,0, 26,0, 23,4, 18,4, -4,1; HRMS (FAB) *m/z*: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SiNa, calcd, 408,1965; encontrado, 408,1960.
- 50 N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) 4-hidroxi-fenetil) acetamida (9n): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (br s, OH), 7,08 - 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 6,68 - 6,64 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,97 - 5,92 (s, 2H), 5,70 - 5,63 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (td, *J* = 7,1, 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,89 - 1,81 (s,
- 55

3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,1, 155,1, 147,5, 146,8, 143,0, 135,4, 130,8, 127,4, 122,4, 117,5, 114,9, 109,8, 108,3, 101,2, 41,1, 31,9, 23,3; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ , calcd, 322,1050; encontrado, 322,1022.

5 N-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)fenetilo) acetamida (9o):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 2H), 7,72 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (dd,  $J = 8,0, 4,8$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (dd,  $J = 8,3, 2,7$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 5,82 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,33 - 3,19 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,69 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,85 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7, 156,1, 149,1, 147,7, 138,8, 138,0, 131,4, 127,3, 123,7, 117,5, 116,4, 100,2, 40,9, 32,0, 23,4; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ , calcd, 257,1290; encontrado, 257,1297.

10 N-(4-hidroxi-2-(piridin-4-il)fenetilo) acetamida (9p):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 - 8,60 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,02 (br s, OH), 5,47 (s, 1H), 3,33 - 3,24 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,71 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,0, 157,1, 152,8, 149,7, 149,6, 141,3, 132,4, 128,0, 126,2, 117,2, 117,1, 116,9, 41,8, 32,8, 22,5; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ , calcd, 279,1104; encontrado, 279,1109.

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

15 Se añadió eterato de trifluoruro de boro (6,2  $\mu\text{l}$ , 0,05 mmol) a 9a-p (0,25 mmol) y noviose activado (0,2 mmol) en 2,5 ml de DCM anhidro. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió trietilamina (150  $\mu\text{l}$ ) y se concentró el disolvente. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 100:8 DCM:acetona) para dar un producto acoplado a noviose como una espuma incolora, que se usó directamente para la siguiente etapa. Se añadió trietilamina  
20 y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 10:1, DCM:acetone) para conseguir diastereómeros inseparables 11a-p (véase la siguiente sección experimental para las diastereoselectividades) como sólidos amorfos incoloros.

25 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)etil) acetamida (11a): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 63% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (dt,  $J = 5,9, 3,2$  Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (dd,  $J = 7,6, 2,7$  Hz, 1H), 5,55 - 5,47 (dd,  $J = 7,7, 2,7$  Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 3H), 3,34 - 3,15 (m, 4H), 3,03 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,31 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 1,21 - 1,10 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,3, 155,4, 143,5, 141,4, 130,8, 129,5, 129,2, 128,5, 127,4, 118,2, 115,2, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,8, 62,0, 40,8, 32,1, 29,2, 23,4, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ , calcd, 430,2224; encontrado, 430,2227.

30 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11b): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 51% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (dd, 1H,  $J = 7,9, 13,9$  Hz), 7,22 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,07 (dd, 2H,  $J = 7,5, 10,5$  Hz), 7,02 (dd, 1H,  $J = 2,8, 8,4$  Hz), 6,99 (m, 1H), 6,91 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 5,34 (d, 1H,  $J = 1,3$  Hz), 5,28 (s, 1H), 4,20 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,75 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,63 (m, 2H,  $J = 15,9$  Hz), 1,87 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,9, 163,5-161,6 (d,  $J = 251$  Hz) 155,0, 143,2 (d,  $J = 7,8$  Hz), 142,1 (d,  $J = 1,8$  Hz), 130,9, 130,1, 130,0 (d,  $J = 8,8$  Hz), 124,8 (d,  $J = 2,8$  Hz), 118,0, 116,0 (d,  $J = 8,8$  Hz), 115,4, 114,3 (d,  $J = 21,6$  Hz), 93,8, 84,2, 76,0, 71,3, 71,1, 62,0, 40,4, 32,0, 28,6, 23,3, 18,5; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FNO}_6$ , calcd, 448,2180; encontrado, 448,2174. Este material se determinó que era 95,6% (tiempo de retención = 6,401) puro por HPLC  
35 (Phenomenex Luna C-18, 5 m, columna de 10 x 250 mm, eluyendo con 30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70% de  $\text{H}_2\text{O}$ , velocidad de flujo de 5,0 ml/min).  
40

45 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11c): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 57% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (dd, 2H,  $J = 5,4, 8,6$  Hz), 7,18 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,10 (t, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,01 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,5$  Hz), 6,87 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 5,54 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 5,37 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz), 4,20 (dd, 1H,  $J = 3,3, 9,1$  Hz), 4,15 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 3,26 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 2,97 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,72 (t, 2H,  $J = 7,3$ ), 1,87 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,2, 163,2 a 161,3 (d,  $J = 250$  Hz), 155,3, 142,3, 137,2 (d,  $J = 3,2$  Hz), 130,8, 130,8, 130,7, 129,5, 118,1, 115,4, 115,3, 115,3, 97,9, 84,4, 78,3, 71,4, 68,7, 62,0, 40,6, 32,1, 29,1, 23,4, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_6$ , calc, 470,1955; encontrado, 470,1958.

50 N-(2-(2-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11d): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 62% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H,  $J = 2,7, 13,2$  Hz), 5,55 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H,  $J = 3,0, 9,1$  Hz), 4,14 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H,  $J = 2,5, 9,1$  Hz), 3,26 (ddt, 2H,  $J = 4,8, 6,8, 9,3$  Hz), 3,11 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,58 (tq, 2H,  $J = 7,1, 14,2$  Hz), 1,86 (s, 3H), 1,35 (d, 3H,  $J = 2,4$  Hz), 1,20 (t, 3H,  $J = 5,8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,2, 155,2, 140,6, 140,5, 139,8, 133,4, 131,4, 130,5, 129,8, 126,9, 118,1, 117,9, 116,05, 97,9, 84,5, 78,4, 71,5, 71,4, 68,7, 62,1, 62,0, 40,2, 40,2, 32,1, 32,1, 29,3, 29,2, 23,5, 23,1, 23,0; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{Na}$ , 486,1659; encontrado, 486,1652.  
55

N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 55% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 2H),

7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,5$  Hz), 6,87 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 5,55 (t, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 5,34 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H,  $J = 3,1, 9,1$  Hz), 4,16 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (dd, 1H,  $J = 1,9, 9,1$  Hz), 3,28 (m, 2H), 2,75 (dt, 4H,  $J = 7,3, 14,5$  Hz), 1,88 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,1, 155,4, 143,5, 142,0, 134,3, 131,0, 130,9, 129,8, 129,4, 128,5, 127,6, 127,4, 118,2, 115,7, 97,9, 84,6, 78,4, 71,5, 68,7, 62,1, 40,8, 32,1, 29,2, 23,6, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_6\text{Na}$ , calcd, 486,1659; encontrado, 486,1642.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluor - ometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 52% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 7,55 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,49 (m, 1H), 7,23 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,06 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,4$  Hz), 6,89 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 5,56 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 5,31 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,34 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 3,29 (dd, 2H,  $J = 7,0, 13,3$  Hz), 2,72 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,69 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,1, 155,4, 142,1, 141,9, 132,6, 131,0, 130,7 (q,  $J = 31,5$  Hz), 129,4, 129,0, 125,9 (q,  $J = 3,6, 7,2$  Hz), 125,3, 124,2 (q,  $J = 3,6, 7,2$  Hz), 123,1, 118,0, 115,8, 97,9, 84,4, 77,4, 71,4, 68,7, 62,0, 40,5, 32,1, 29,8, 29,2, 23,4, 23,0; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ , 520,1923; encontrado, 520,1932. Se determinó que este material era 97,2% puro (tiempo de retención = 7,631) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5  $\mu\text{m}$ , columna de 10 x 250 mm eluyendo con 30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70% de  $\text{H}_2\text{O}$ , velocidad de flujo 5,0 mL/min).

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

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-(metil - io)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11h): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 63% 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,27 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,32 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,56 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz), 2,36 (d, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,83 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,3, 155,1, 155,0, 141,0, 138,9, 130,5, 130,1, 129,8, 128,4, 124,6, 124,2, 118,3, 116,2, 115,9, 97,9, 84,5, 78,3, 71,5, 68,7, 62,0, 53,6, 40,1, 31,7, 29,3, 23,3, 15,3, 15,2; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{SNa}$ , calcd, 498,1926; encontrado, 498,1925. Se determinó que este material era 95% puro (tiempo de retención = 7,465) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5  $\mu\text{m}$ , columna de 10 x 250 mm eluyendo con 30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70% de  $\text{H}_2\text{O}$ , velocidad de flujo 5,0 ml/min).

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-met- oxi [1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11i): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 41% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (ddd, 1H,  $J = 1,8, 7,6, 8,2$  Hz), 7,18 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,12 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,02 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H,  $J = 2,3, 11,3$  Hz), 5,54 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H,  $J = 3,3, 9,0$  Hz), 4,15 (m, 1H), 3,77 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 3,60 (s, 3H), 3,33 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 3,29 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,60 (dd, 2H,  $J = 6,5, 12,8$  Hz), 1,84 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,0, 156,4, 155,2, 139,9, 131,2, 130,8, 130,2, 130,0, 129,2, 120,9, 118,6, 118,3, 115,7, 115,2, 111,4, 111,2, 98,0, 97,9, 84,5, 78,2, 71,4, 68,7, 62,0, 55,9, 55,9, 40,3, 31,9, 30,2, 29,3, 29,2, 23,4, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ , calcd, 460,2335; encontrado, 460,2336. Este material se determinó que era 96,1% (tiempo de retención = 5,057) puro por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 m, columna de 10 x 2 50 mm, eluyendo con 30% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70%  $\text{H}_2\text{O}$ , velocidad de flujo de 5,0 ml /min).

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-met- oxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11j): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 53% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 4H), 6,81 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2H), 5,54 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (dd,  $J = 9,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (dd,  $J = 3,3, 2,2$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 - 3,20 (m, 3H), 3,24 (br s, OH), 2,97 (br s, OH), 2,75 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4, 159,5, 155,3, 143,3, 142,8, 130,8, 129,4, 129,5, 121,7, 118,0, 115,3, 115,1, 112,7, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,7, 62,0, 55,4, 40,9, 32,0, 29,1, 23,4, 23,1; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ , calcd, 460,2335; encontrado, 460,2322.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-me- til-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11k): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 44% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 - 3,20 (m, 5H), 2,75 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4, 155,3, 143,6, 141,3, 138,1, 130,8, 130,0, 129,5, 128,3, 128,1, 126,3, 118,1, 115,1, 98,1, 84,5, 78,4, 71,5, 68,7, 62,0, 40,9, 32,0, 29,2, 23,4, 23,1, 21,7; HRMS  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ , calcd, 466,2206; encontrado, 466,2203.

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(morpholi -nometil)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11l): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 47% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,04 - 6,99 (dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (dd,  $J = 9,0, 3,3$  Hz, 1H), 4,15 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 3,72 (t,  $J = 4,7$

Hz, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,58- 2,41 (m, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,4, 143,4, 141,5, 137,8, 130,9, 130,1, 129,6, 128,5, 128,3, 128,2, 118,2, 115,3, 98,1, 84,6, 78,4, 71,5, 68,8, 67,1, 63,5, 62,0, 53,8, 40,5, 32,2, 29,2, 23,5, 23,2; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ , calcd, 551,2728; encontrado, 551,2734.

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

Después de la hidrólisis de carbonato cíclico siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto 11a-p, el compuesto protegido con TBS crudo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de argón. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3x10 ml); se lavaron fracciones orgánicas combinadas con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 10:1, DCM:acetona) para conseguir acetamida 11m como un sólido amorfo (rendimiento del 40% en 3 etapas).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,15- 7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,96 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 6,85- 6,79 (m, 3H), 5,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J = 9,3, 3,3$  Hz, 1H), 3,96 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,21 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,16 (dd,  $J = 8,5, 6,5$  Hz, 2H), 2,70 (dd,  $J = 8,5, 6,5$  Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, MeOD)  $\delta$  173,1, 157,7, 156,6, 144,7, 134,0, 131,7, 131,2, 131,1, 118,9, 116,0, 115,7, 100,1, 85,4, 79,4, 72,8, 69,5, 62,1, 41,8, 33,0, 29,2, 23,6, 22,5; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}$ , calcd, 468,1998; encontrado, 468,1999.

N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenetil) acetamida (11n):

- 20 Sólido amorfo incoloro (rendimiento del 51% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,54 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,21 (dd,  $J = 9,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,14 (t,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,11 (br s, OH), 2,92 (br s, OH), 2,74 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,2, 155,4, 147,7, 147,0, 143,1, 135,3, 130,8, 129,7, 122,6, 118,3, 115,2, 109,9, 108,4, 101,3, 98,1, 84,6, 78,4, 71,5, 68,8, 62,0, 40,8, 32,1, 29,2, 23,4, 23,2; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{Na}$ , calcd, 496,1947; encontrado, 496,1940. Este material se determinó que era 98,4% puro (tiempo de retención = 4,384) por HPLC (Phenomenex Luna C-18, 5 m, columna de 10 x 250 mm, eluyendo con 40% de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60% de  $\text{H}_2\text{O}$ , velocidad de flujo de 5,0 ml/min).

- 30 N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-3-ilo )fenetil) acetamida (11o): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 37% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (dd,  $J = 7,8, 4,5$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,05- 6,99 (dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,52 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,14 (dd,  $J = 3,4, 9,1$  Hz, 1H), 4,10 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,68 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,2, 155,5, 149,8, 148,7, 139,5, 136,8, 131,1, 131,0, 130,6, 129,8, 123,4, 118,3, 118,2, 116,1, 98,0, 84,5, 78,5, 71,4, 68,7, 62,1, 40,7, 32,2, 29,2, 23,5, 23,1; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ , calcd, 431,2182; encontrado, 431,2194.

- 40 N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-4-ilo )fenetil) acetamida (11p): sólido amorfo incoloro (rendimiento del 42% en 2 etapas);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 - 8,63 (dd,  $J = 5,7, 3,9$  Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 3H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,86 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 4,05 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (dd,  $J = 8,3, 6,8$  Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,1, 155,5, 149,8, 140,5, 131,4, 129,1, 124,4, 117,9, 116,3, 98,0, 94,1, 84,5, 71,5, 71,4, 68,7, 62,1, 40,7, 32,2, 29,2, 28,8, 23,5, 23,1, 18,7; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ , calcd, 453,2001; encontrado, 453,1972.

- 45 Ejemplo 11 (Z)-4-(benciloxi)-2-(metoximetoxi)-1-(2-nitrovinil) benceno (14): se añadió nitrometano (11,5 ml) a una mezcla de aldehído 13 (1,24 g, 4,6 mmol) y amonio acetato (0,63 g, 8,2 mmol) y calentado a 50 °C. Una vez completada (20 min), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó sin tratamiento por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 4:1, Hex:EtOAc) para conseguir nitrostireno 14 como un aceite transparente e incoloro (1,22 g, 3,87 mmol, 84%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 6H), 6,88 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,52 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,4, 159,0, 136,1, 136,0, 135,6, 133,5, 128,8, 128,5, 127,7, 127,7, 113,0, 108,6, 102,2, 94,7, 70,5, 56,6; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ , calcd, 338,1004; encontrado, 338,1007.

- 55 Ejemplo 12 4'-(benciloxi)-2' -(metoximetoxi)-2-nitro-1,2,3,6-tetrahidro-1,1'-bifenilo (15): Nitrostireno 14 (0,65 g, 2,06 mmol) se disolvió en tolueno (0,6 mL) en un tubo sellado de 2 mL y enfriado a -78 °C. Se burbujeó butadieno en la disolución para duplicar el volumen y después el tubo se selló y se calentó a reflujo durante 48 h. Para evitar el choque del gas butadieno, el tubo se enfrió nuevamente a -78 °C y se usó directamente en la purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir ciclohexeno 15 (0,72 g, 1,96 mmol, 95 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,71 (ddd,  $J = 9,8, 5,1, 2,3$  Hz, 1H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (dt,  $J = 17,0, 8,7$  Hz, 1H), 3,49 (s,  $J = 12,7$  Hz, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,71 (ddd,  $J = 13,2, 8,4, 1,5$  Hz, 1H), 2,45 (m, 2H);

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,2, 156,1, 136,9, 129,3, 128,6, 127,0, 122,5, 120,9, 107,8, 120,6, 94,6, 85,6, 70,1, 31,5, 31,3, 29,7.

Ejemplo 13 N-(4'-(benciloxi)-2'-(metoximetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-2-il) acetamida (16): Nitro compuesto 13 (0,23 g, 0,62 mmol) se disolvió en isopropanol (12,4 ml) y HCl acuoso 1 M (6,2 ml). Se añadió polvo de zinc (811 mg, 12,4 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min adicionales. Los sólidos se eliminaron por filtración y la disolución restante se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para conseguir la amina como un aceite transparente e incoloro (0,20 g, 0,59 mmol, 95%).

Se añadieron anhídrido acético (62 µl, 0,65 mmol) y trietilamina (95 µl, 0,68 mmol) a una disolución de la amina (0,62 mmol) en DCM (6,2 ml) bajo una atmósfera a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x10 ml); se lavaron fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir acetamida 16 (0,17 g, 0,46 mmol, 74%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 36,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,36 - 4,23 (dtd, J = 13,8, 10,4, 9,9, 7,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (dd, J = 18,6, 7,9 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,74 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,8, 158,3, 156,1, 136,9, 128,5, 128,3, 127,9, 127,6, 126,7, 125,0, 124,4, 108,0, 102,9, 95,6, 70,0, 56,2, 48,8, 37,4, 33,0, 32,6, 23,1; HRMS (FAB) m/z: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na, calcd, 404,1832; encontrado, 404,1827.

Ejemplo 14 N-(4'-(benciloxi)-2'-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-2-il) acetamida: Se añadió cantidad catalítica HCl de conc. (pocas gotas) al fenol 16 protegido con MOM (0,27 g, 0,71 mmol) en metanol (7,1 ml) y se agitó vigorosamente a 50 °C durante una noche. Una vez completada la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 5:100, MeOH:DCM) para dar fenol (0,19 g, 0,58 mmol, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,55 - 2,12 (m, 4H), 1,98 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,2, 158,3, 155,4, 136,9, 128,5, 128,0, 127,9, 127,6, 127,0, 123,9, 121,1, 107,2, 103,4, 69,9, 51,9, 50,0, 36,6, 31,6, 21,0; HRMS (FAB) m/z: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na, calcd, 360,1576; encontrado, 360,1571.

Ejemplo 15 2'-acetamido-4-(benciloxi)-1', 2', 3', 6'-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-2-il trifluorometanosulfonato (17): una disolución de fenol (0,19 g, 0,58 mmol) en DCM anhidro (5,8 ml) a 0 °C y se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,87 mmol) seguido de N-fenil-bis (trifluorometanosulfonimida) (0,31 g, 0,87 mmol). Una vez completada la reacción se inactivó por adición de agua (50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 3:1, Hex:EtOAc) para conseguir el trifolato 17 como un aceite amarillo claro (0,23 g, 0,49 mmol, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 - 7,31 (m, 6H), 7,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,70 (m, 2H), 5,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,53 - 4,38 (dt, J = 15,2, 10,2 Hz, 1H), 3,18 - 3,03 (td, J = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,50 (dd, J = 16,2, 4,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,7, 158,2, 147,6, 136,0, 129,9, 128,8, 128,5, 128,1, 127,7, 126,1, 125,4, 115,8, 108,2, 70,7, 48,3, 38,5, 34,8, 33,7, 23,2; HRMS (FAB) m/z: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>Na, calcd, 492,106318; encontrado, 492,1067.

Ejemplo 16 N-(4'-(benciloxi)-3"-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2,1"-terfenil]-2-il) acetamida (18a): Se siguió el mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki que el descrito anteriormente para 6a-p. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,13 - 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,72 - 5,53 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (dd, J = 19,2, 8,2 Hz, 1H), 2,59 - 2,45 (dt, J = 16,3, 4,4 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,75 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,3, 156,8, 143,9, 142,3, 137,0, 132,6, 130,2, 130,2, 128,8, 128,5, 128,2, 127,8, 126,7, 125,2, 125,0, 116,4, 116,2, 116,0, 115,2, 114,5, 114,3, 70,2, 49,4, 40,5, 35,3, 33,4, 23,5; HRMS (FAB) m/z: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>2</sub>Na, calcd, 438,1840; encontrado, 438,1818.

N-(4'-(benciloxi)-3"-trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2,1"-terfenil]-2-il) acetamida (18b): Se siguió el mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito anteriormente para 6a-p. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 - 7,30 (m, 10H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 2,90 - 2,74 (q, J = 10,0, 9,0 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,28 (dd, J = 6,9, 3,9 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,7, 156,9, 142,4, 141,9, 136,9, 132,6, 131,1, 130,8, 129,1, 128,7, 128,6, 128,2, 127,7, 126,6, 126,0, 125,9, 125,0, 124,3, 124,2, 116,3, 115,3, 70,2, 49,4, 40,6, 35,2, 33,1, 23,4; HRMS (FAB) m/z: [M + Na<sup>+</sup>] para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na, calcd, 488,1813; encontrado, 488,1812.

Ejemplo 17 N-(3"-fluoro-4'-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2,1"-terfenil]-2-il) acetamida (19a): 1,2 - Se añadieron etanoditiol (0,22 ml, 2,66 mmol) y BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0,176 ml, 1,4 mmol) al éter bencilico 18a (64 mg, 0,14 mmol) en DCM (1,8 ml). Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 10:100, MeOH:DCM) para conseguir fenol 19a como un sólido amorfo (45 mg, 0,12 mmol, 86%) <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (q, J = 7,1, 6,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,52 (m, 2H), 4,51 - 4,38 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 1H),



2,88 - 2,77 (q,  $J = 9,5, 7,9$  Hz, 1H), 2,43 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,77 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,5, 163,6-161,7 (d,  $J = 244,0$  Hz), 155,2, 144,2 (d,  $J = 7,6$  Hz), 142,3, 130,8, 130,1 (d,  $J = 8,4$  Hz), 128,2, 127,0, 125,0 (d,  $J = 2,2$  Hz), 124,7, 116,5, 116,3 (d,  $J = 20,3$  Hz), 115,9, 114,2 (d,  $J = 20,3$  Hz, 49,6, 40,8, 35,5, 33,5, 23,2; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FNO}_2\text{Na}$ , 348,1376; encontrado, 348,1379.

- 5 N-(4'-hidroxi-3''-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2',1''-terfenil]-2-il) acetamida (19b): Seguido mismo procedimiento que para 19a.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,29 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,82 - 6,72 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,21 (d,  $J = 9,7$  Hz, 2H), 4,56 - 4,33 (m, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 3H), 1,75 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,5, 155,3, 142,7, 142,0, 132,6, 130,8, 130 (q,  $J = 32,5$  Hz), 128,8, 128,4, 126,9, 126,0 (m), 124,7, 124,0 (m), 116,7, 116,0, 49,6, 40,9, 35,6, 33,5, 23,2; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ , calcd, 398,1344; encontrado, 398,1346.

- 15 Ejemplo 18 N-(4'-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3''- fluoro-1, 2,3,6-tetrahidro-[1,1':2',1''-terfenil]-2-il) acetamida (20a): Se siguió el mismo procedimiento de acoplamiento de noviose descrito anteriormente para 11a-p para conseguir 20a como mezcla inseparable de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (ddd, 1H,  $J = 6,0, 7,9, 13,9$  Hz), 7,22 (dd, 1H,  $J = 2,8, 8,7$  Hz), 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,87 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,7$  Hz), 5,59 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,49 (d, 1/2H,  $J = 2,4$  Hz), 5,45 (d, 1/2H,  $J = 2,4$  Hz), 4,81 (dd, 1H,  $J = 2,5, 8,8$  Hz), 4,21 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H,  $J = 0,9, 9,0$  Hz), 2,89 (br s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,65 (s, 3/2H), 1,64 (s, 3/2H), 1,29 (s, 3/2H), 1,28 (s, 3/2H), 1,13 (s, 3/2H), 1,12 (s, 3/2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 169,4, 163,7-161,7 (d,  $J = 249,0$  Hz), 154,9, 154,7, 143,0 (dd,  $J = 1,7, 8,5$  Hz), 142,2 (d,  $J = 1,7$  Hz), 133,4, 133,3, 130,2 (dd,  $J = 1,7, 8,5$  Hz), 128,4 (d,  $J = 5,0$  Hz), 126,6 (d,  $J = 3,2$  Hz), 125,1 (d,  $J = 3,6$  Hz), 125,0 (m), 117,2, 116,9, 116,6, 116,3 (dd,  $J = 13,4, 20,9$  Hz), 116,2, 114,3 (dd,  $J = 1,5, 20,9$  Hz), 98,0, 97,7, 84,5, 84,4, 78,3, 78,3, 77,4, 71,5, 71,4, 68,8, 62,0, 61,9, 49,6, 49,6, 40,5, 40,5, 35,2, 35,1, 33,4, 29,2, 23,6, 23,5, 23,2, 23,1; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FNO}_6\text{Na}$ , 522,2262; encontrado, 522,2267.

- 25 N-(4'-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3''-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2',1''-terfenil]-2-il) acetamida (20b): Se siguió el mismo procedimiento de acoplamiento de noviose descrito anteriormente para que 11a-p proporcione 20b como una mezcla inseparable de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,56 (t, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,32 (dd, 1H,  $J = 3,0, 8,7$  Hz), 7,08 (td, 1H,  $J = 2,7, 8,6$  Hz), 6,85 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,5$  Hz), 5,65 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,57 (d, 1/2H,  $J = 2,4$  Hz), 5,53 (d, 1/2H,  $J = 2,3$  Hz), 4,90 (t, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 4,30 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H,  $J = 4,3, 8,2$  Hz), 4,14 (m, 1H), 3,59 (s, 3/2H), 3,58 (s, 3/2H), 3,33 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 3,17 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3/2H), 1,72 (s, 3/2H), 1,36 (s, 3/2H), 1,35 (s, 3/2H), 1,21 (s, 3/2H), 1,20 (s, 3/2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 169,4, 155,0, 154,8, 142,3, 141,8, 133,4, 133,3, 132,8, 132,6, 131,8 (dq,  $J = 2,2, 32,5$  Hz), 129,1, 128,6, 126,5, 125,9 (q,  $J = 3,2, 7,0$  Hz), 125,0, 124,2, 117,6, 117,0, 116,8, 98,1, 97,8, 84,5, 84,4, 78,4, 78,3, 71,3, 71,3, 68,7, 68,7, 61,9, 61,9, 49,4, 49,3, 40,5, 40,5, 35,1, 35,0, 33,1, 29,0, 29,0, 23,4, 23,4, 23,1, 23,0; HRMS (FAB)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{Na}^+]$  para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ , Calcd, 572,2230; encontrado, 572,2227.

- 35 Ejemplo 19 Síntesis del análogo carbocíclico N-(2-(5-((4-(benciloxi) ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (24):

4-hidroxiciclohexil 4-metilbencenosulfonato (21):

- 40 A una disolución de piridina (4 g, 0,025 mol) en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) se añadió ciclohexanodiol (2,5 g, 0,021 mol) a temperatura ambiente. Esto se enfrió después a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió cloruro de tosilo (4,1 g, 0,021) a la mezcla. La reacción se agitó durante 16 h bajo argón a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción de TLC, la mezcla de reacción se vertió en HCl diluido y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).

4-(benciloxi)ciclohexil 4-metilbencenosulfonato (22):

- 45 A una disolución de 21 (0,5 mg, 1,8 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió hidruro de sodio (0,11 g, 2,7 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después se añadió una disolución de bromuro de bencilo (0,48 ml, 2 mmol) en acetonitrilo (2 ml) gota a gota a una atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez completada se añadió agua destilada (10 ml) a la mezcla y la capa orgánica se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar una mezcla cruda que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10% -20% en hexano) para dar 22 (300 mg) como un sólido blanco.

- 50 N-(2-(5-((4-(benciloxi)ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (24):

- 55 A una disolución de fenol 23 (45 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (30 mg, 0,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual 22 (75 mg, 0,19 mmol) y Se añadieron TBAI (7 mg, 0,016 mmol) a la disolución y se calentaron a reflujo durante la noche. Una vez completada se añadió agua destilada (5 ml) a la mezcla y la capa orgánica se extrajo en acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, la mezcla en crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 40% en hexano) para dar 24 (8 mg) como un sólido blanco.

Síntesis del núcleo intermedio de fenol 23.

4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído (25):

El 2,4-dihidroxibenzaldehído (10 g, 0,072 mol) se disolvió en acetonitrilo (83 ml). A esta disolución se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (9,1 g, 0,10 mol) y se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de bencilo (12,9 ml, 0,10 mol) bajo atmósfera de argón. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de agua destilada, y la capa orgánica se extrajo en diclorometano (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10% -20% en hexano) para dar 25 con un rendimiento del 65%.

5-(benciloxi)-2-formilfenil trifluorometanosulfonato (26):

Una disolución de 25 (1,1 g, 4,9 mmol) en diclorometano recién destilado (10 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió trietilamina (1,02 ml, 7,35 mmol) a esta disolución seguida de anhídrido triflico (1,38 ml, 6,35 mmol) durante 5 minutos. Una vez completada la reacción de TLC, la reacción se interrumpió por la adición de agua destilada y se extrajo en diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, la mezcla marrón cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10% de EtOAc en hexano) para dar 26 con un rendimiento del 55%.

5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-carbaldehído (27):

Una disolución de 26 (246 mg, 0,68 mmol), ácido borónico (92 mg, 0,75 mmol), Pd ( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> (70,4 mg, 0,068 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,169 g, 1,2 mmol) en DMF anhidro (7 ml) en un tubo sellado, se desgasificó con argón durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Una vez completada la reacción de TLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron. La mezcla marrón cruda se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20% en hexano) para dar el producto deseado.

(E)-5-(benciloxi)-3'-fluoro-2-(2-nitrovinil)-1,1'-bifeniloo (28):

Se añadieron 0,37 g, 1,2 mmol de 7 a un matraz que contenía 3,3 ml de nitrometano. Se añadió acetato de amonio (1,8 g, 2,2 mmol) a la disolución y la mezcla resultante se agitó a 50 °C hasta que se completó la reacción, como lo demuestra la desaparición del material de partida en TLC. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla 3:1 de hexano:EtOAc como eluyente, dando el producto deseado con un rendimiento del 93%.

2-(5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il) etanamina (29):

Se añadió nitrostireno 28 (400 mg, 1,1 mmol) en THF recién destilado (2 ml) gota a gota a una disolución de  $\text{LiAlH}_4$  (87 mg, 2,2 mmol), a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Una vez completada la reacción (de TLC), la reacción se interrumpió por la adición de agua (45  $\mu\text{l}$ ),  $\text{NaOH}$  3 M (45  $\mu\text{l}$ ) y 80  $\mu\text{l}$  adicionales de agua y 20 ml de EtOAc. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a una mezcla de color marrón crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10% MeOH en DCM) para dar el producto deseado.

N-(2-(5-(benciloxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (30):

Se añadieron 80 mg, 0,25 mmol de 29 a un matraz secado al horno de 25 ml que contenía 5 ml de DCM recién destilado, bajo atmósfera de argón. Después se añadieron a la disolución anhídrido acético (21  $\mu\text{l}$ , 0,22 mmol) y trietilamina (35  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después por la adición de cloruro de amonio saturado y se extrajo en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a una mezcla cruda, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexano: EtOAc) para dar el producto deseado.

N-(2-(3'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (23):

Se añadieron 400 mg de 10 a un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía metanol, y se añadió al matraz 10% en moles de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ . Esto se sometió a desgasificación usando un globo de hidrógeno unido, durante 10 minutos, y después se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. La reacción se filtró y se concentró para dar el producto puro 23 que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 20 Síntesis de análogos carbocíclicos N-(2-(5-((4-(benciloxi) ciclohex-2-en-1-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (36) y N-(2-(5-((4-(benciloxi)-2,3-dihidrociclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (37):

## 1,2-di(oxiran-2-il)etano (32):

5 A una disolución de 1,5-hexadieno (5 g, 0,12 mol) en DCM recién destilado (100 ml) a 0 °C se le añadió mCPBA. (12,5 g, 0,146 mol, 70% en peso). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4x80 ml) seguido de salmuera. (100 ml) Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea usando EtOAc al 5-20%/hex como eluyente, para dar el producto deseado con un rendimiento del 65%.

## 1,6-heptadieno-3,5-diol (33):

10 A una disolución agitada de yoduro de tri-metilsulfonio (6,12 g, 30 mmol) en THF seco (50 ml) a -10 °C se añadió butil litio gota a gota (14 ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 minutos, y se añadió una disolución de diepóxido 32 (570 mg, 5 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y la suspensión blanca se agitó durante la noche. La mezcla se trató con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo se purificó en gel de sílice (pentano/éter 50/50) para producir el compuesto 33 (360 mg, rendimiento del 45%)

## ciclohex-2-eno-1,4-diol (34):

15 A una disolución agitada de 33 (190 mg, 1,3 mmol) en DCM (0,1 M) se añadió catalizador Grubbs, 2da generación. (22 mg, 0,026 mmol) La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 50-100%/hex para producir el compuesto deseado.

## 4-(benciloxi) ciclohex-2-en-1-ol (35):

20 A una disolución de 34 (79 mg, 0,69 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0,62 mmol) a 0 °C. Se añadió bromuro de bencilo (73 µl, 0,62 mmol) gota a gota a la mezcla, bajo una atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez completada se añadió agua destilada (3 ml) a la mezcla y la capa orgánica se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar una mezcla cruda que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10%-20% de EtOAc en hexano) para dar 35 como un aceite.

*N*-(2-(5-((4-(benciloxi) ciclohex-2-en-1-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2il)etil) acetamida (36) :

30 A una disolución de 35 (70 mg, 0,34 mmol) en THF recién destilado (3 ml) a 0 °C se le añadió trifenilfosfina (180 mg, 0,68 mmol) y 23 (90 mg, 0,34 mmol). Se añadió DIAD (0,135 ml, 0,68 mmol) gota a gota a la mezcla. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml), se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por cromatografía en columna (30% EtOAc al 50% en hexano) para dar 36 como un aceite.

*N*-(2-(5-((4-(benciloxi)-2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2il)etil) acetamida (37):

35 A una disolución de 36 (15 mg, 0,032 mmol) en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O, (1:1, 1 ml) se añadió una cantidad catalítica de OsO<sub>4</sub> (0,0032 mmol) y NMO. (5,7 mg, 0,048 mmol) La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

El THF se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado seguido de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentró y se purificó (50% -100% de EtOAc en hexano) para dar 37.

Ejemplo 21 Síntesis del análogo carbocíclico *N*-(2-(5-((4-(*tert*-butil) ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (39) :

4-(*tert*-butil)ciclohexil 4-metilbencenosulfonato (38):

45 Se disolvió 4-(*tert*-butil)ciclohexan-1-ol (500 mg, 3 mmol) en piridina (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tosilo (915 mg, 4,79 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de agua (50 ml) y se extrajo con éter. (3 x 20 ml), se lavó con CuSO<sub>4</sub>, de agua saturado, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, y se secó, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentró y se purificó (10% de EtOAc en hexano) para dar 38 como un sólido blanco.

*N*-(2-(5-((4-(*tert*-butil) ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (39):

50 A una disolución de 38 (50 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (24 mg) 38 (44 mg, 0,16 mmol) y TBAI (6 mg). La mezcla de la disolución se calentó a 80 °C durante 4 días. Una vez completada se añadió agua destilada (4 ml) a la mezcla y la capa orgánica se extrajo en acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio, la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexano) para dar 39.

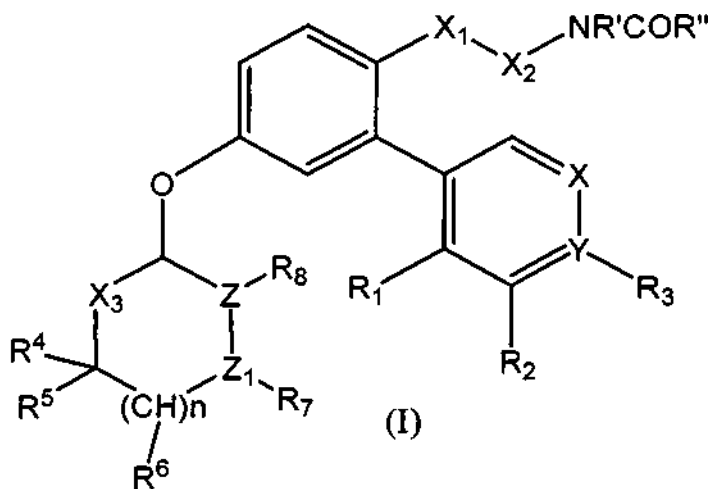
De lo anterior se verá que esta invención está bien adaptada para alcanzar todos los fines y objetivos antes expuestos, junto con las otras ventajas que son obvias y que son inherentes a la invención. Dado que pueden hacerse muchas realizaciones posibles de la invención sin apartarse del alcance de la misma, debe entenderse que todos los asuntos aquí expuestos o mostrados en las figuras adjuntas deben interpretarse como ilustrativos, y no en un sentido limitante. Si bien se han mostrado y discutido realizaciones específicas, por supuesto, pueden hacerse varias modificaciones, y la invención no se limita a las formas específicas o la disposición de las partes y las etapas descritos en este documento, excepto en la medida en que tales limitaciones se incluyen en las siguientes reivindicaciones. Además, se entenderá que ciertas características y subcombinaciones son de utilidad y pueden emplearse sin referencia a otras características y subcombinaciones. Esto está contemplado por y está dentro del alcance de las reivindicaciones.

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

- 5      $R_1$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo, aralquilo, carboxilo, amido, amino, alcoxi, sulfanilo, sulfenilo, sulfonilo, o éter;
- $R_2$  es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, alquilcarbocíclico, alquilheterocíclico, heterocíclico, o  $-R^9-OR^{10}$ , en donde
- $R^9$  es un enlace covalente, o alqueno, y
- 10      $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, C-amido, o acilo; o
- $R_2$  junto con  $R_3$  y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;  $R_3$  es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alquilo, alcoxi, sulfanilo o  $-R^{11}-OR^{12}$ , en donde
- $R^{11}$  es un enlace covalente o alqueno, y
- 15      $R^{12}$  es alquilo, C-amido, o acilo; o
- $R_3$  junto con  $R_2$  y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno; o  $R_3$  está ausente cuando Y es =N-;
- $R^4$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilalcoxi, carboxilo,  $-R^{13}-OR^{14}$  o  $-R^{13}-R^{15}$ ; y en donde
- 20      $R^{13}$  es un enlace covalente o alqueno, y
- $R^{14}$  es hidrógeno, C-amido, o acilo, o
- $R^{15}$  es N-amido,  $-POR^{16}R^{17}$ ,  $-SO_2R^{18}$  o sulfonamido, y en donde
- $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  son independientemente alcoxi;
- $R^5$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, arilalcoxi, alqueno, alquino, arilo, o aralquilo;
- 25      $R^6$  es hidrógeno, hidroxilo, sulfanilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, o un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 miembros en el anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;
- $R_7$  es hidrógeno, hidroxilo, arilalcoxi, alquilo, acilo, carboxilo, o está ausente;
- $R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, o arilalcoxi;
- 30      $X_1$  es  $-CHR^{19}-$  o  $-CR^{19}=-$ , y en donde
- $R^{19}$  se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, o alquino; o

$X_1$  junto con  $X_2$  forman un anillo carbocíclico que tiene 3 a 7 miembros del anillo; o en donde  $X_1-X_2$  es  $-C\equiv C-$ ;

$X_2$  es  $-CHR^{20}-$  o  $=CR^{20}-$ , y en donde

$R^{20}$  se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, o alquinilo; o

$X_2$  junto con  $X_1$  forman un anillo carbocíclico que tiene 3 a 7 miembros del anillo; o en donde  $X_1-X_2$  es  $-C\equiv C-$ ;

5  $X_3$  es O o  $CH_2$ ;

$X$  es  $=CR^{21}-$  o  $=N-$ , en donde

$R^{21}$  es hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, o hidroxilo;

$R'$  es H o alquilo;

$R''$  es alquilo, alcoxi, haloalquilo, alquilcicloalquilo, o alquilamidoalquilo;

10  $Y$  es  $=CR_3-$  o  $=N-$ ;

$Z$  es CH, o  $Z-Z_1$  es  $-C=C-$ ;

$Z_1$  es CH, O, S, N, o  $Z-Z_1$  es  $-C=C-$ ; y  $n$  es 0, 1, 2 o 3;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

15  $X_1$  es  $-CHR^{19}-$  y en el que  $R^{19}$  es hidrógeno o alquilo; o

$X_1$  junto con  $X_2$  forman un anillo carbocíclico que tiene 3 a 7 miembros del anillo; y

$X_2$  es  $-CHR^{20}-$  y en el que  $R^{20}$  es hidrógeno o alquilo; o

$X_2$  junto con  $X_1$  forman un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 7 miembros del anillo.

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

20  $R'$  es H,

$R''$  es  $CH_3$ ,

$X_1$  es  $CH_2$ , y

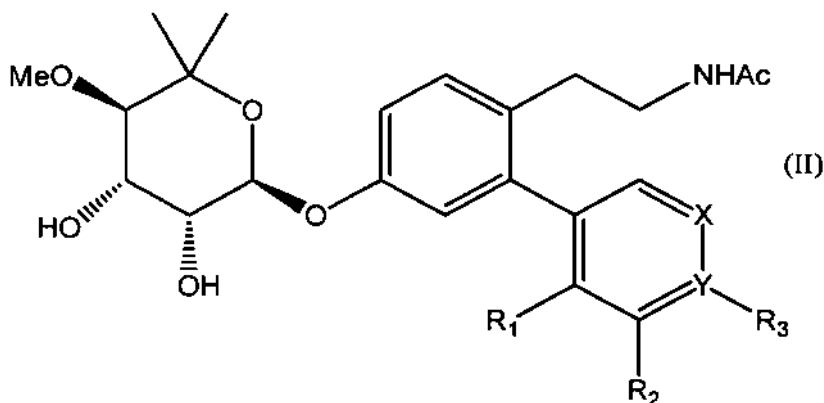
$X_2$  es  $CH_2$ .

4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente metilo o hidrógeno.

25 5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^6$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, metoxi, sulfanilo, o alquilo.

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_7$  y  $R_8$  son hidroxilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es de fórmula (II):



30 en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluoroalquilo, alcoxi o sulfanilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi o alquilo; o

5 R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halo, hidroxilo, trifluoroalquilo, alcoxi, sulfanilo, o alquilo; o

R<sub>3</sub> junto con R<sub>2</sub> y los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico con 5 a 7 miembros del anillo o un anillo heterocíclico que tiene 4 a 8 miembros del anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno, o R<sub>3</sub> está ausente cuando Y es =N-; X es =CR<sup>21</sup>- o =N-, en donde

10 R<sup>21</sup> es hidrógeno, halo, o trifluorometilo; y

Y es =CR<sub>3</sub>- o =N-;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto o sal de la reivindicación 7 en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halo, alcoxi, o sulfanilo;

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluorometilo, o alcoxi;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, halo, trifluoroalquilo, alcoxi o sulfanilo; X es =CR<sup>21</sup>-, en donde

R<sup>21</sup> es hidrógeno, halo, o trifluorometilo; y

Y es =CR<sub>3</sub>-.

9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo:

20 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1, ' -bifenil]-2-il)etil) acetamida (11a);

N-(2-(5-(((3 R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bi-fenil]-2-il)etil) acetamida (11b);

25 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-bi-fenil]-2-il)etil) acetamida (11c);

N-(2-(2'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bi-fenil]-2-il)etil) acetamida (11d);

N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11e);

30 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-(trifluorometilo )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11 g);

35 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-(metiltio )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11h);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2'-metoxi-[1,1-bifenil]-2-il)etil) acetamida (11i);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11j);

40 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-metil-[1,1'-bi-fenil]-2-il)etil) acetamida (11k);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(morfolinometil )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (111);

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

N-(2-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-il)-4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenetil)acetamida (11n);

5 N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-3-ilo )fenetil) acetamida (11o);

N-(4 -(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2-(piridin-4-ilo )fenetil) acetamida (11p);

10 N-(4'-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3"-fluoro-1, 2,3,6-tetrahidro-[1,1':2',1"-terfenil]-2-il) acetamida (20a);

N-(4'-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3 "-(trifluorometil)- 1,2,3,6-tetrahidro-[1,1':2',1 "-terfenil]-2-il) acetamida (20b);

N-(2-(5-((4-(benciloxi) ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (24);

N-(2-(5-((4-(benciloxi) ciclohex-2-en-1-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (36);

15 N-(2-(5-((4-(benciloxi)-2,3-dihidroxiciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (37);

N-(2-(5-((4-(terc-butil)ciclohexil)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (39); y

N-(2-(3'-fluoro-5-((4-(piperidin-4-il) ciclohexil)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (40);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 seleccionado de:

20 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil)acetamida (11b);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-fluoro-[1,1'-2-il)etil) acetamida (11c);

25 N-(2-(2'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil)acetamida (11d);

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

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-(trifluorometil )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11f); y

30 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4'-(trifluorometil )-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (11 g);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10 seleccionado de:

35 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil)acetamida (11b);

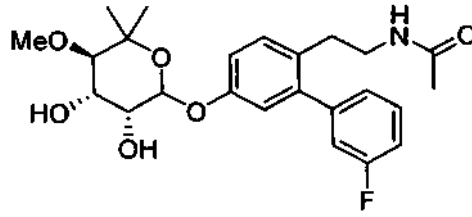
N-(2-(3'-cloro-5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil)acetamida (11e); y

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

40 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:





una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto seleccionado de:

5 N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro- 6-hidroxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (41);

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro- 3-metoxi-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (42); y

N-(2-(5-(((3R, 4S, 5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-4-metil-[1,1'-bifenilo]-2-il)etil) acetamida (43);

10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno neurodegenerativo.

16. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en donde el trastorno neurodegenerativo es la neuropatía diabética periférica.

17. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en el que el compuesto se administrará en una cantidad eficaz para aliviar o prevenir los síntomas de la glucotoxicidad neuronal.

FIG. 1

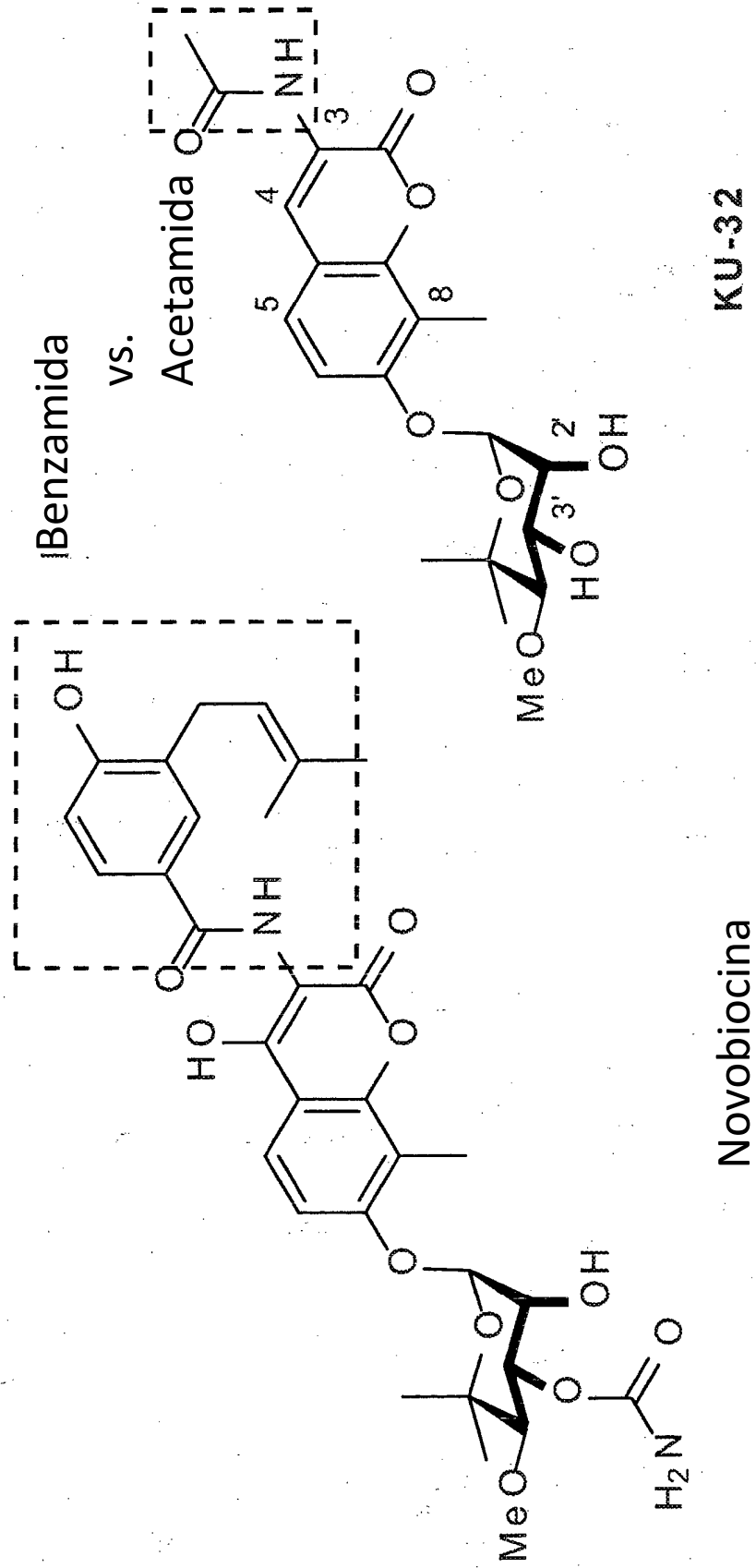
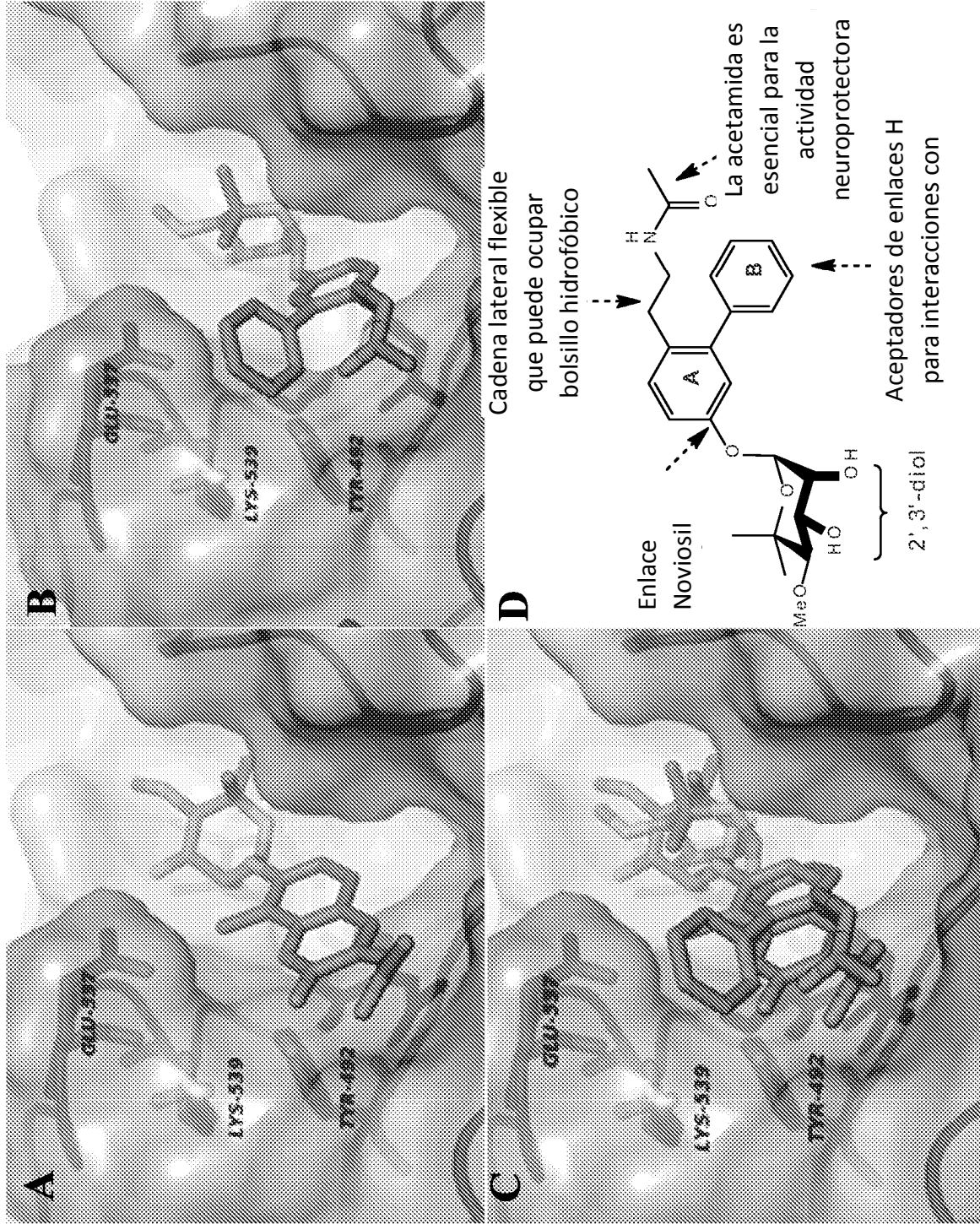


FIG. 2



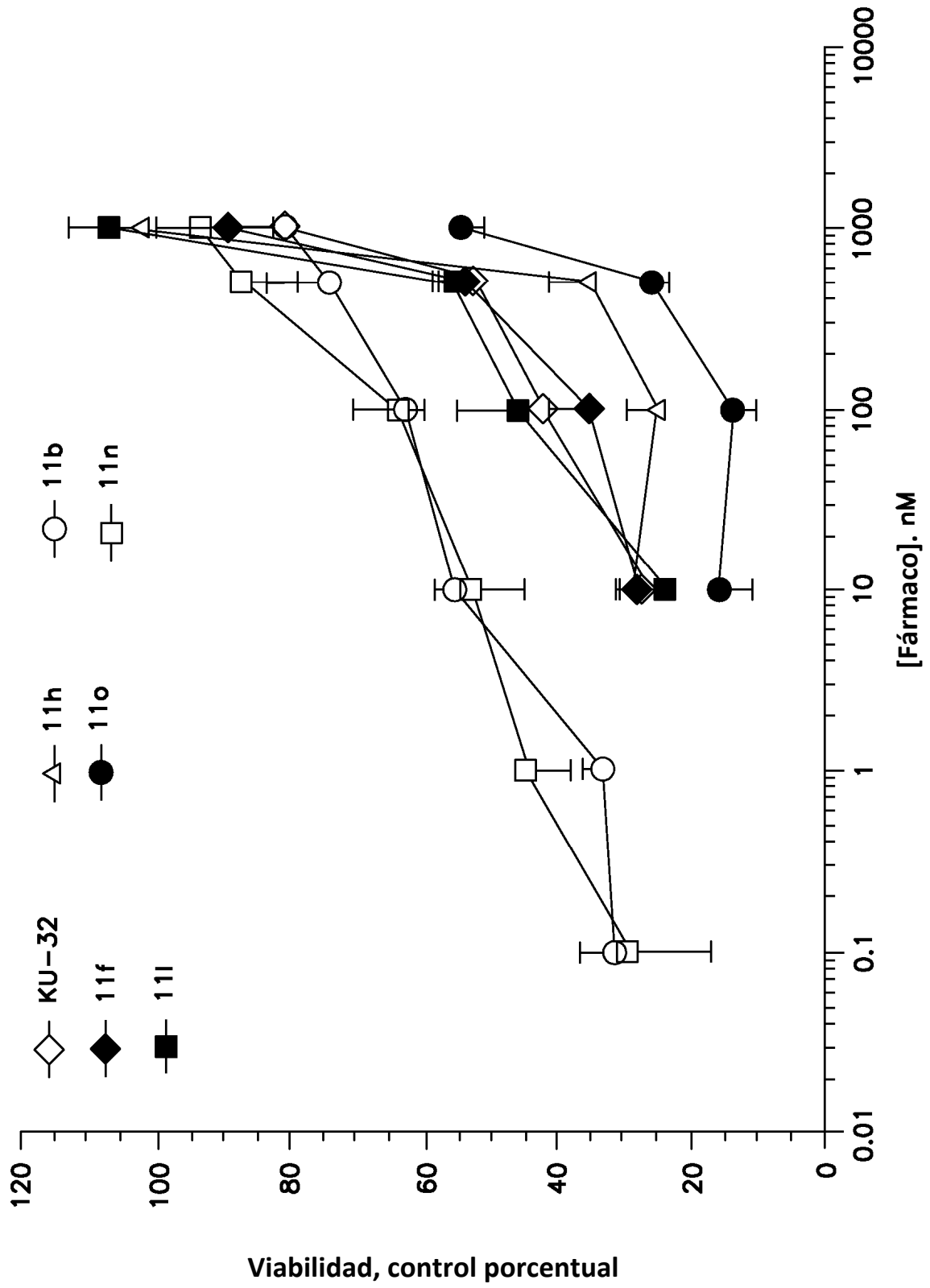
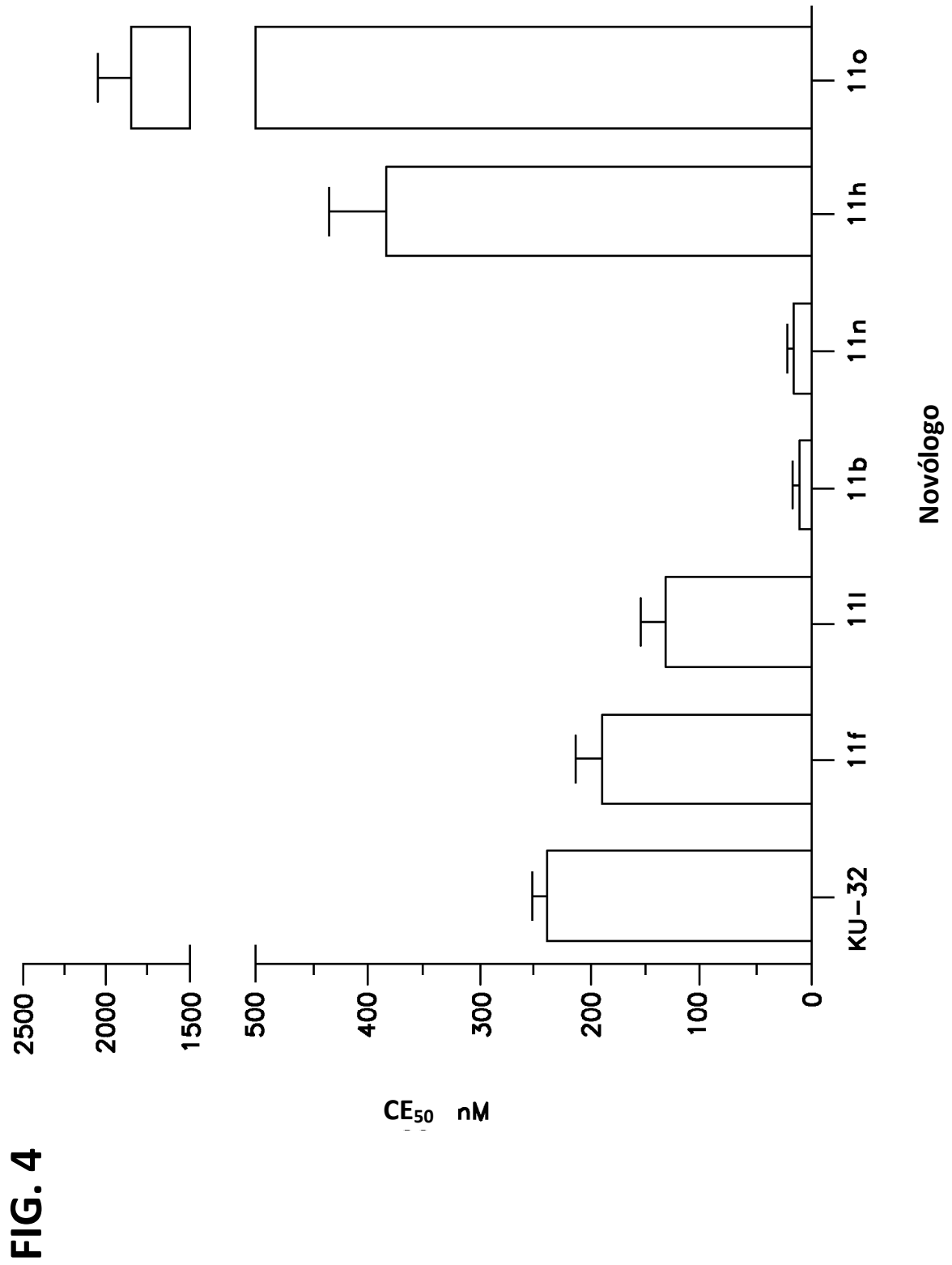


FIG. 3



**FIG. 5**

