



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 031**

51 Int. Cl.:  
**C07D 311/60** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807448 .5**  
96 Fecha de presentación : **05.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1805160**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Benzopiranos sustituidos como agonistas selectivos del receptor beta de estrógenos.**

30 Prioridad: **18.10.2004 US 619627 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.06.2011**

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianápolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es: **Norman, Bryan, Hurst y**  
**Richardson, Timothy, Ivo**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 031 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

Benzopiranos sustituidos como agonistas selectivos del receptor beta de estrógenos

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de benzopirano agonistas del ER- $\beta$ , a sus composiciones farmacéuticas, y al uso de estos compuestos para tratar una enfermedad mediada por ER- $\beta$ , tal como hipertrofia prostática benigna, obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, y artritis

Los estrógenos juegan importantes papeles en el desarrollo y la homeostasis de los sistemas reproductor, nervioso central, esquelético, y cardiovascular tanto de hombres como de mujeres. Recientemente, se ha clonado una nueva isoforma del receptor estrógeno ("ER"), ER- $\beta$ , a partir de una biblioteca de ADNc prostático de rata y está presente en próstatas de murino y humanas. En consecuencia, el ER previamente conocido se designa ahora como ER- $\alpha$ . ER- $\alpha$  y ER- $\beta$  comparten una elevada homología de aminoácidos, tienen afinidades de unión a 17- $\beta$  Estradiol (E2) similares, y pueden heterodimerizarse u homodimerizarse para formar un complejo de señalización. Véanse, por ejemplo, Kuiper GG, y col., *Endocrinol.* 138: 863-70 (1997); y Kuiper GG y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 5925-30 (1996). Aunque E2 activa ambos ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ , se han señalado diferencias en la distribución tisular y funcional entre los dos, haciendo los ligandos selectivos de subtipo más atractivos para algunas enfermedades diana. De manera interesante, se han propuesto 3-beta, 17-beta-androstanodiol y 5-alfa-androstano como ligandos endógenos de ER- $\beta$ . Véase por ejemplo, Weihua Z. y col. *PNAS* 98: 6330-5 (2001). El 3-beta, 17-beta-androstanodiol es un metabolito principal de la dihidrotestosterona (DHT), el andrógeno intracelular activo 5-alfa-reducido en órganos sexuales auxiliares de varones. La activación de ER- $\beta$  estimula también el aumento de expresión de la glutatión-S-transferasa y la quinona reductasa. Estas dos enzimas han demostrado poseer propiedades de detoxificación quimioprotectoras; Chang WY y col., *Prostate* 40: 115-24 (1999); Montano MM y col., *J. Biol. Chem.* 273: 25443-9 (1998).

Con la reciente identificación de ER- $\beta$  y el reconocimiento de que ER- $\alpha$  y ER- $\beta$  tienen papeles biológicos diferentes, los moduladores selectivos de ER podrían similarmente poseer utilidad clínica significativa. Debido a que ER- $\beta$  se expresa fuertemente en numerosos tejidos entre los que se incluyen próstata, vejiga, ovarios, testículos, pulmón, intestino delgado, endotelio vascular, y diversas partes del cerebro, se ha sugerido que los compuestos que modulan selectivamente ER- $\beta$  son útiles en el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad, tales como obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, y artritis. Véase, por ejemplo, J. Gustafsson, *TIPS*, 24 (9), p 479-485 (2003); y *Endocrinology*, 144, p. 4241-4249 (2003). Los compuestos selectivos deberían tener un efecto mínimo sobre los tejidos que contienen ER- $\alpha$ , y de esta manera, presentar perfiles diferentes de efectos secundarios. Por tanto, los agonistas de ER- $\beta$  mostrarán perfiles terapéuticos diferentes en comparación con los antagonistas o agonistas de ER- $\alpha$ , y serán preferentemente beneficiosos en tejidos relacionados con la señalización de ER- $\beta$ .

La glándula prostática produce componentes que se encuentran en el semen y la sangre. Algunos de estos son péptidos reguladores. La glándula prostática comprende células del estroma y del epitelio, el último grupo consiste en células secretorias columnares y células no secretorias basales. La proliferación de estas células basales, así como de células del estroma ocasiona un aumento de la hiperplasia prostática benigna (BPH), que es una enfermedad común de la próstata. BPH es una dolencia progresiva que está caracterizada por el alargamiento nodular del tejido prostático dando como resultado la obstrucción de la uretra. Esto da como resultado un aumento de la frecuencia de la urinación, nicturia, mala corriente de orina, y duda o retraso al inicio del flujo urinario. Las consecuencias de BHP pueden incluir hipertrofia del músculo liso de la vejiga, afectación de la vejiga, y aumento en la incidencia de infección del tracto urinario. Se considera que el desarrollo de BHP es un fenómeno ineludible para la población de varones que envejece. Se observó BHP en aproximadamente el 70% de varones con más de 70 años de edad. El tratamiento farmacológico de BHP emplea actualmente antagonistas alfa adrenérgicos para el alivio sintomático o los inhibidores esteroides de la 5-alfa reductasa para reducir el volumen del tejido hiperplásico. Debido a que estas soluciones son de limitado beneficio terapéutico, se necesitan nuevas terapias.

### **Breve resumen de la invención**

En la 1ª forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



5

**Fórmula I**

en la que:

G es  $-CF_2-$  o  $-C(O)-$ ;

R es halo, metilo, etilo o  $R^3-(CH_2)_m$ ;

$R^3$  es ciano, hidroxilo, vinilo, metoxi o etoxi; y

10 m es 0 o 1;

y sus sales farmacéuticamente aceptables

En una forma de realización específica del compuesto de Fórmula I:

G es  $-CF_2-$ ;

R es halo, metilo, etilo o  $R^3-(CH_2)_m$ ;

15  $R^3$  es ciano, hidroxilo, vinilo, metoxi o etoxi; y

m es 0 o 1;

En otra forma de realización específica del compuesto de Fórmula I:

G es  $-CF_2-$  o  $-C(O)-$ ;

R es halo, metilo o  $R^3-(CH_2)_m$ ;

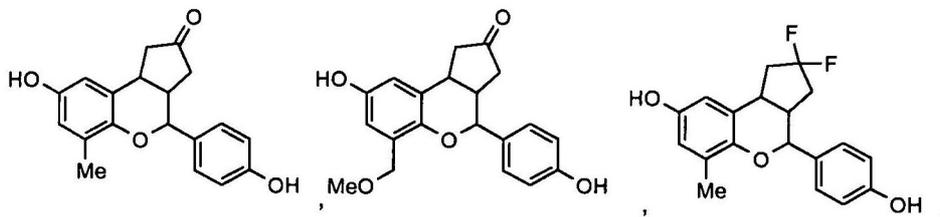
20  $R^3$  es ciano, hidroxilo, vinilo o metoxi; y

m es 0 o 1

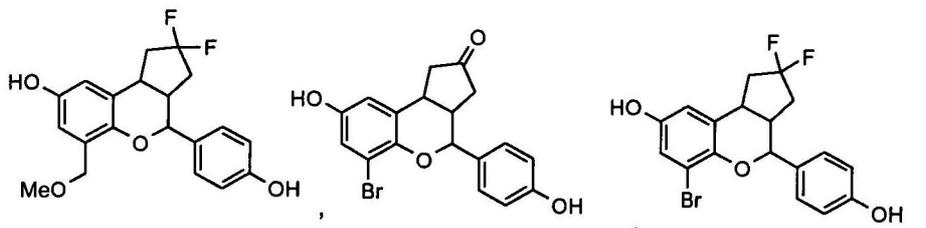
En otra forma de realización específica del compuesto de Fórmula I: G es  $-CF_2-$  o  $C(O)-$  y R es halo, hidroxilo, ciano, metilo, metoximetilo, cianometilo, hidroximetilo o vinilo.

En otra forma de realización específica del compuesto de Fórmula I: G es  $-CF_2-$  y R es metilo o metoximetilo.

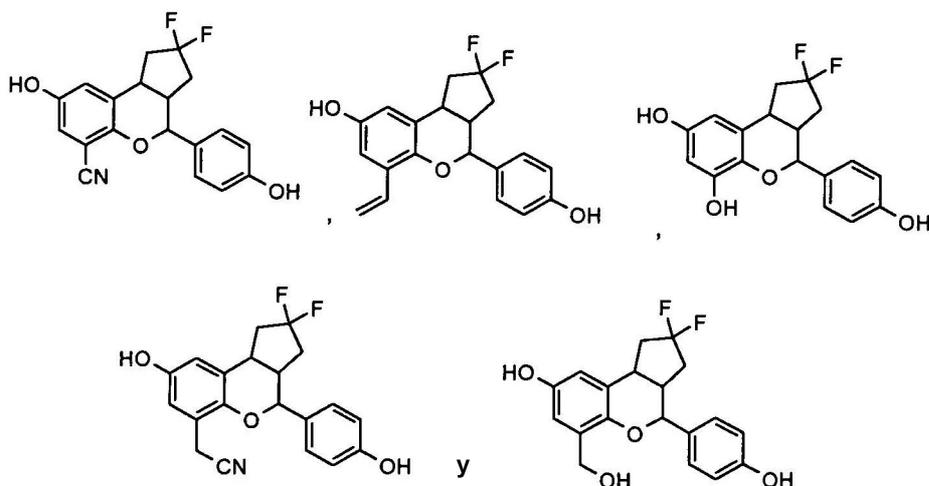
25 En otra forma de realización específica, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:



30



35



5

10

que incluye todas las mezclas racémicas y sus enantiómeros específicos.

En un 2ª forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En una 3ª forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de nicturia, uropatía, obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, o hipertrofia prostática benigna.

En una forma de realización específica, el medicamento es para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna.

20 En otra forma de realización específica, el medicamento es para el tratamiento del cáncer de próstata.

### Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento:

a) el término haluro se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo;

b) la designación “” se refiere a un enlace para el cual no está designada la estereoquímica;

25 c) la designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia delante del plano de la página;

d) la designación “” se refiere a un enlace que sobresale hacia la parte trasera del plano de la página;

e) tal como se usa en las preparaciones y ejemplos, los siguientes términos tienen los significados indicados; “ng” se refiere a nanogramos; “μg” se refiere a microgramos; “mg” se refiere a miligramos; “g” se refiere a gramos; “kg” se refiere a kilogramos; “nmol” se refiere a nanomoles; “mmol” se refiere a milimoles; “mol” se refiere a moles; “μl” se refiere a microlitros; “ml” se refiere a mililitros, “l” se refiere a litros; “R<sub>f</sub>” se refiere al factor de retención; “°C” se refiere a grados Celsius; “pe” se refiere a punto de ebullición; “mm de Hg” se refiere a presión en milímetros de mercurio; “pf” se refiere a punto de fusión; “dec” se refiere a descomposición; “[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>” se refiere a rotación específica de la línea D de sodio a 20°C obtenida en una celda de 1 decímetro; “c” se refiere a la concentración en g/ml; “nM” se refiere a nanomolar; “μM” se refiere a micromolar; “mM” se refiere a milimolar; “M” se refiere a molar; 30 “K<sub>i</sub>” se refiere a constante de inhibición; “K<sub>d</sub>” se refiere a constante de disociación; “psi” se refiere a libras por pulgada cuadrada; “rpm” se refiere a revoluciones por minuto; “HPLC” se refiere a cromatografía líquida de alta rendimiento; “HRMS” se refiere a espectro de masas de resolución elevada; “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “salmuera” se refiere a una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio; “L.O.D” se refiere a pérdida en seco; “μCi” se refieren a microcurios; “i.p.” se refiere a intraperitonealmente; “i.v.” se refiere a intravenosamente; y “DPM” 40 se refiere a desintegraciones por minuto; y el término “exceso enantiomérico” o “ee” se refiere al porcentaje por el cual un enantiómero, E1,

f) está en exceso en una mezcla de dos enantiómeros, E1 más E2, de tal manera que  $\{(E1-E2)/(E1+E2)\} \times 100 = ee$ ;

g) el término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero que padece una

enfermedad mediada por un receptor beta de estrógeno particular. Se entiende que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballo, ganado, ovejas, y seres humanos son ejemplos de animales que están comprendidos dentro del alcance del significado del término;

5 h) las expresiones “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de Fórmula (I) se refieren a una cantidad que es eficaz en el control de enfermedades y dolencias asociadas con enfermedades medidas por el receptor beta de estrógeno tales como obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis o hipertrofia prostática benigna;

10 i) se pretende que la expresión “control de las enfermedades” se refiera a todos los procesos con los que se puede ralentizar, interrumpir, detener, o parar la progresión de las enfermedades y dolencias descritas en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de enfermedad y dolencia, sino que incluye el tratamiento profiláctico de las enfermedades y dolencias asociadas con enfermedades medidas por el receptor beta de estrógeno tales como obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis o hipertrofia prostática benigna;

15 j) la expresión “sales farmacéuticamente aceptables de los mismos” se refiere a cualquier sal de adición de ácido o sal de adición de base;

20 k) la expresión “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” se pretende que se aplique a cualquier sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxica de los compuestos básicos representados por la fórmula (I). Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico y sales metálicas ácidas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio, e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono, di, y tricarbónicos. Ilustrativos de dichos ácidos son por ejemplo, el ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinnámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluensulfónico, y los ácidos sulfónicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, y ácido 2-hidroxi-etanosulfónico. Dichas sales pueden existir tanto en forma hidratada como en forma sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son solubles en agua y en diversos disolventes orgánicos hidrófilos, y, en comparación con sus formas de bases libres, demuestran generalmente mayores puntos de fusión.

30 o) la expresión “sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” se pretende que se aplique a cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos representados por la fórmula (I). Las bases ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio, o bario; amonio, y aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas, o aromáticas tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, y picolina. Se pueden formar tanto las sales mono o dibásicas con aquellos compuestos.

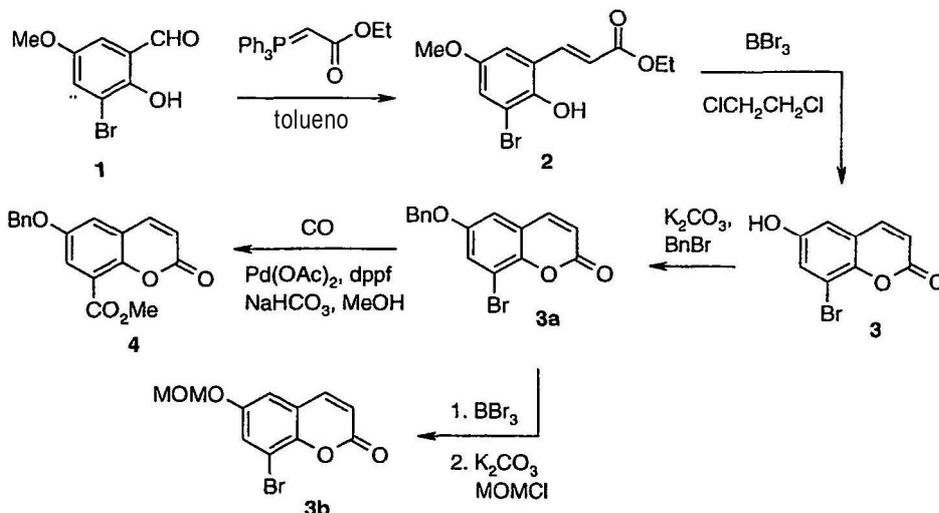
Los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más centros asimétricos. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se producen en forma de racematos y de enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todas las formas asimétricas, los isómeros individuales y sus combinaciones, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

40 Con el fin de preparar preferentemente un isómero óptico sobre su enantiómero, están disponibles numerosas rutas. Como ejemplo, se puede preparar una mezcla de enantiómeros, y a continuación se pueden separar dos enantiómeros. Un procedimiento comúnmente empleado para la separación de una mezcla racémica es el uso de la cromatografía líquida de alta presión con columna quiral. Se pueden encontrar detalles adicionales de mezclas enantioméricas en J. Jacques, y col., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, (1991).

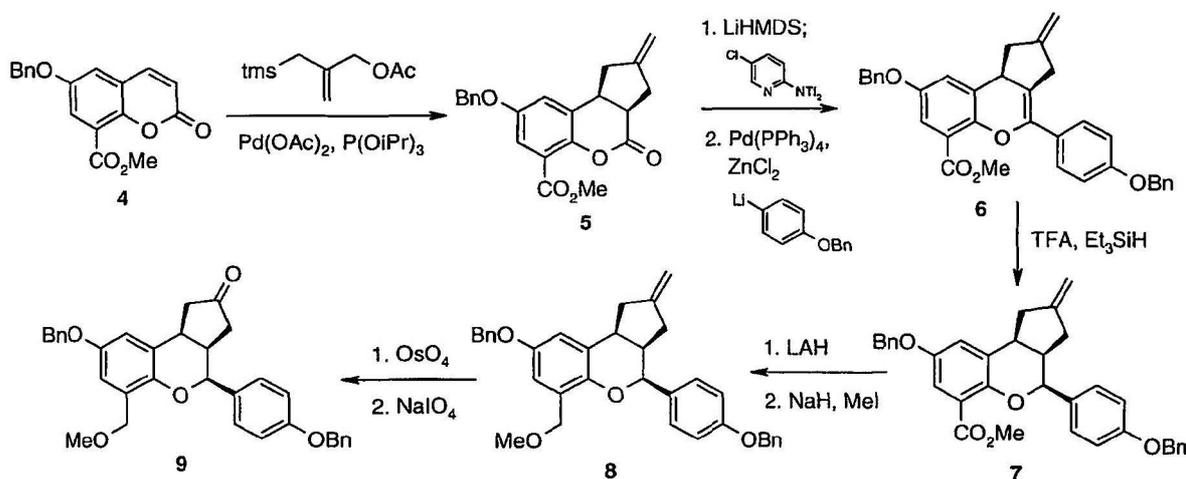
#### 45 Esquemas de reacción

Se pueden preparar los compuestos de Fórmula I, y sus intermedios, tal como se describe en los Esquemas de Reacción 1-6 a continuación. Todos los sustituyentes, a no ser que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona normalmente experta en la materia.

50

**Esquema 1**

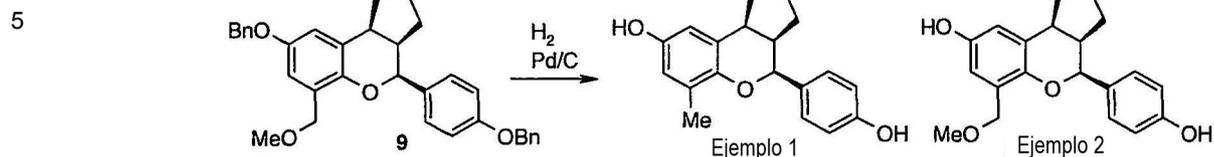
El bromuro **1**, preparado de una manera similar a la descrita por Rubenstein, L. J. Chem. Soc, Abstracts 1925, 127 1998-2004, se hace reaccionar con (carboximetil)trifenilfosforano para formar el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2**. El éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2** se hace reaccionar con tribromuro de boro ( $\text{BBr}_3$ ) con calentamiento en diclorometano para formar la cumarina **3**. El hidroxilo fenólico de la cumarina **3** se puede proteger como el bencil éter usando carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en presencia de bromuro de bencilo para dar **3a**. El grupo protector de bencilo de **3a** se puede intercambiar por metoximetiléter al tratar **3a** con tribromuro de boro para volver a la cumarina desprotegida **3** seguido por reacción con carbonato de potasio en presencia de clorometil metil éter (MOMCl) para dar **3b**. La cumarina con bencilo protegido **3a** se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de acetato de paladio [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ], 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) y metanol (MeOH) para formar 8-carboxicumarina **4**.

**Esquema 2**

En el Esquema 2, se formó el ciclopentanoide **5** mediante cicloadición [3+2] a 6-benciloxi-8-carboxicumarina **4** usando la química del trimetilenmetano de Trost; 2-(acetoximetil) alil-trietilsilano, acetato de paladio [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ] y triisopropil fosfito [ $\text{P}(\text{OiPr})_3$ ] (Trost, B. M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 1-20). A continuación se formó el enol triflato de **5** desprotonando **5** con una base apropiada, como sabe una persona experta en la materia, tal como litio bis (trimetilsilil) amida ( $\text{LiHMDS}$ ) seguido por atrapamiento del enolato con *N*-(5-cloro-2-piridil) triflimida en un disolvente apropiado, tal como THF. Se acopló el enol triflato con *p*-benciloxibromobenceno litiado usando condiciones de Negishi; cloruro de cinc ( $\text{ZnCl}_2$ ) y paladio-tetrakis trifenilfosfina [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ], en un disolvente apropiado, tal como THF (Negishi, E. Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348) para dar el flaveno **6**. El enol del flaveno se redujo con trietil silano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) para dar el flavanone **7**. El grupo carboxi de flavanone **7** se redujo con hidruro de aluminio y litio para dar un alcohol bencilico que se hace reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo para dar el éter de metilo. El exometileno de **8** se dihidroxiló usando

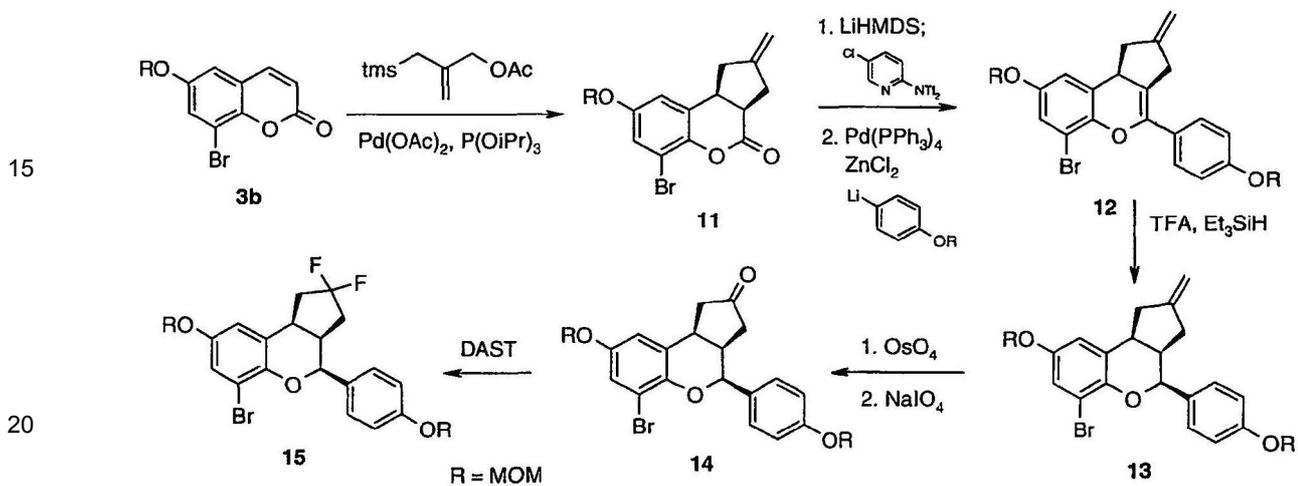
tetróxido de osmio ( $\text{OsO}_4$ ) y *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) seguido por la escisión oxidativa del diol con un oxidante apropiado tal como periodato de sodio ( $\text{NaIO}_4$ ) en un recipiente para dar la ciclopentanona **9**.

**Esquema 3**

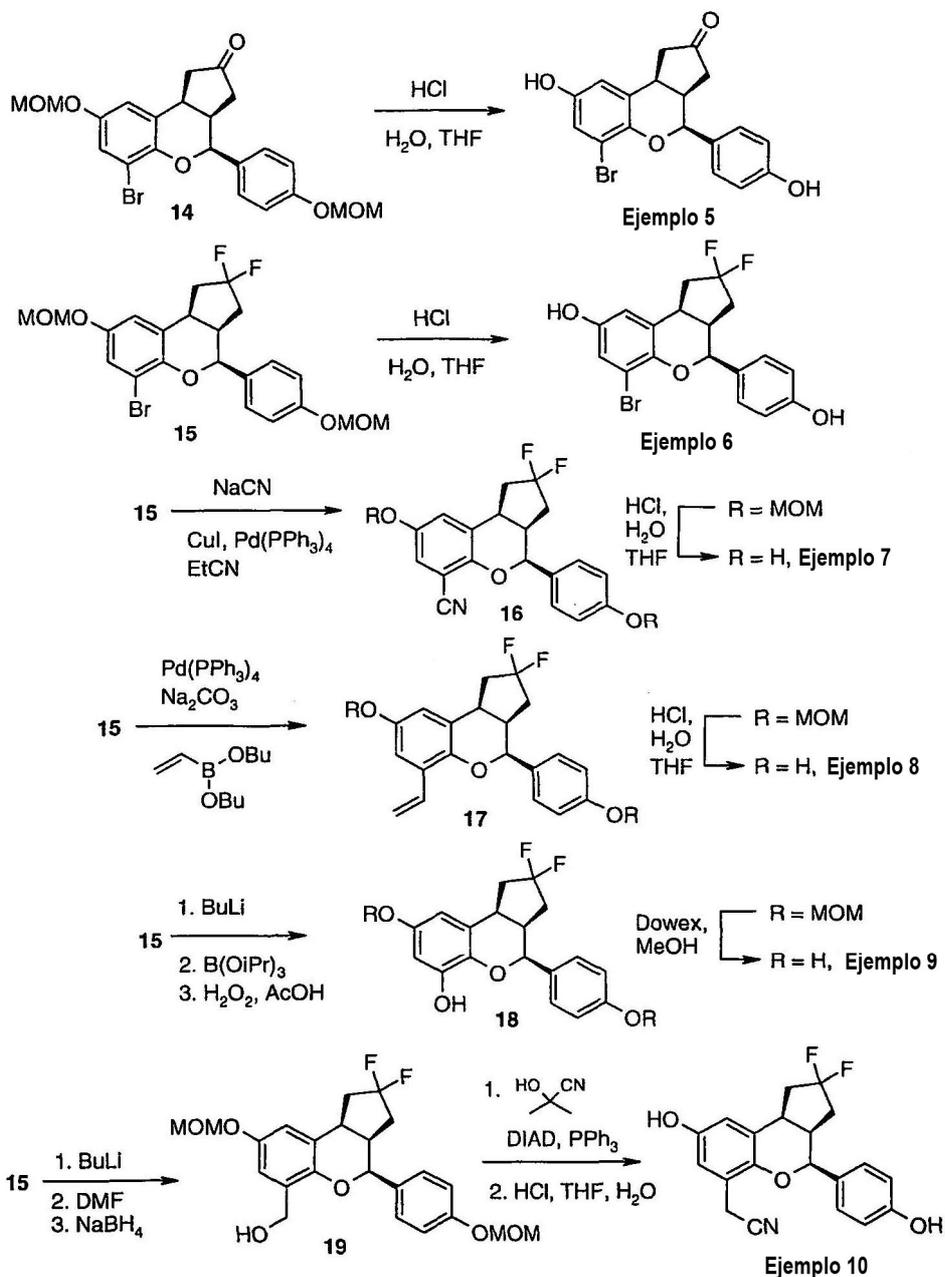


10 En el Esquema 3, los grupos bencilo de la ciclopentanona **9** se eliminaron mediante hidrogenolisis usando hidrógeno ( $\text{H}_2$ ) en presencia de paladio sobre carbono ( $\text{Pd/C}$ ) para dar los Ejemplos **1** y **2**.

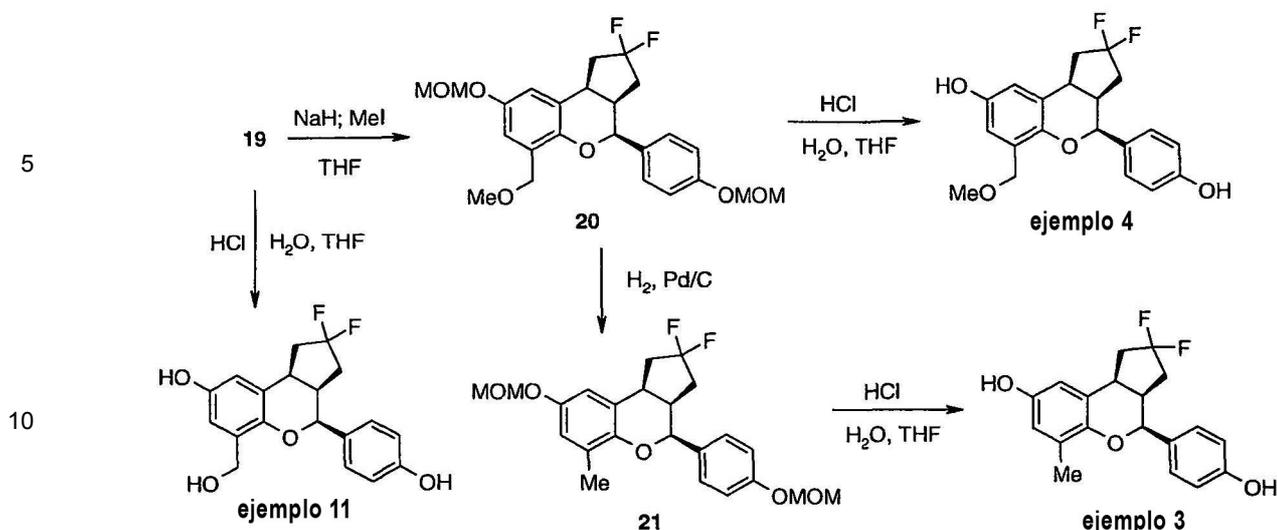
**Esquema 4**



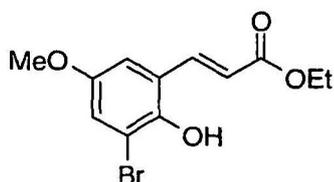
En el Esquema 4, se preparó el benzopirano bromo sustituido **14** a partir de la cumarina con metoximetil éter protegido **3b** de una manera sustancialmente similar a la ruta descrita en el Esquema 2. Se trató el benzopirano **14** con DAST para formar el análogo difluoro **15**.

**Esquema 5**

En el Esquema 5, se trató el benzopirano bromo sustituido **14** con cloruro de hidrógeno en agua y THF para dar el Ejemplo **5**. Se trató el análogo difluoro **15** de una manera similar para dar el Ejemplo **6**. Se hizo reaccionar el difluorobromobenzopirano **15** con cianuro de sodio en presencia de yoduro de cobre (I) (CuI), y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, en un disolvente apropiado, tal como propionitrilo, para dar benzopirano ciano sustituido **16**, que se desprotegió con cloruro de hidrógeno en agua y THF para dar el Ejemplo **7**. Se hizo reaccionar difluorobromobenzopirano **15** con dibutil éster del ácido vinilborónico, carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> para dar benzopirano sustituido con vinilo **17** que se desprotegió con cloruro de hidrógeno en agua y THF para dar el Ejemplo **8**. Se hizo reaccionar difluorobromobenzopirano **15** con butillitio (BuLi) seguido por borato de triisopropilo [B(OiPr)<sub>3</sub>] seguido por oxidación con peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para dar el benzopirano hidroxí sustituido **18** que se desprotegió con resina ácida Dowex® en metanol para dar el Ejemplo **9**. Se hizo reaccionar difluorobromobenzopirano **15** con butillitio seguido por dimetil formamida (DMF) seguido por reducción con borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) para dar alcohol bencílico **19**. Se hizo reaccionar el alcohol bencílico de **19** con cianuro usando cianhidrín acetona en condiciones de Mitsunobu apropiadas (Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1-28) seguido por desprotección con cloruro de hidrógeno en agua y THF para dar el Ejemplo **10**.

**Esquema 6**

En el Esquema 6, se puede hacer reaccionar el alcohol de **19** con hidruro de sodio seguido por yoduro de metilo para dar el metil éter **20**. La desprotección de **20** con cloruro de hidrógeno en agua y THF proporciona el Ejemplo **4**. El metil éter de **20** se puede eliminar también en condiciones reductoras usando hidrógeno ( $H_2$ ) en presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) para dar el compuesto metil sustituido **21**. La desprotección de **21** con cloruro de hidrógeno en agua y THF proporciona el Ejemplo **3**. La desprotección de **19** con cloruro de hidrógeno en agua y THF proporciona el Ejemplo **11**.

**Preparación 1****20 Éster etílico del ácido (E)-3-(3-Bromo-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-acrílico (2)**

25 Preparar el bromuro **1** de forma similar a la que se describe por Rubenstein, I. *J. Chem. Soc.*, Abstracts 1925, 127, 1998-2004. Disolver el bromuro **1** (100 g, 432,81 mmol) en 2 l de tolueno. Agregar (carboximetileno)-trifenilfosforano (158,32 g, 454,45 mmol), airear con  $N_2$ , dejar agitar a TA 1 hora. Eliminar los volátiles iv, agregar  $Et_2O$ , concentrar hasta formación de un precipitado, filtrar, aclarar con  $Et_2O$  y *civ* el filtrado para dar 227 g de un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía súbita (2 kg de gel de sílice,  $EtOAc$ /hexano al 10% para eliminar los

30 precursores, y posteriormente  $EtOAc$ /hexano al 15% para el producto) para dar 111 g (85%) de la preparación 1. RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

**Preparación 2****8-Bromo-6-hidroxi-cromen-2-ona (3)**

Cargar un matraz de 3 bocas de 12 l, equipado con condensador y conectado a una trampa de NaOH 5 M con la Preparación 1 (111 g, 368,60 mmol) y dicloroetano. Agregar  $BBr_3$  (387,87 g, 146,36 ml, 1,55 mol) con un embudo de adición. Calentar hasta  $60\text{ }^\circ\text{C}$  y dejar agitando durante toda la noche. Enfriar hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y agregar MeOH cuidadosamente hasta que se produzca una disolución homogénea. Calentar hasta temperatura ambiente y *civ*. Agregar  $CH_2Cl_2$  para formar una disolución oscura y apareció un sólido marrón oscuro. Filtrar el sólido y *civ* el

filtrado para dar 32,1 g de un sólido marrón oscuro procedente del filtrado y 53,2 g de un sólido púrpura oscuro que se puede eliminar por filtración. El primer sólido procedente del filtrado es el ácido hidrolizado procedente del material de partida. El segundo sólido que inicialmente se había eliminado por filtración es el producto deseado. Se volvieron a someter 32 g del lote a las condiciones de reacción. Combinar todos los lotes brutos, agregar EtOAc, filtrar, aclarar y secar a vacío para dar 55,6 g de un sólido púrpura. Concentrar el filtrado y triturar con EtOAc, filtrar, y secar para dar 11,3 g más de un sólido marrón oscuro. El rendimiento total de ambas cosechas es de 66,9 g (75%) de Preparación 2. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,2 (bds, 1H), 7,95 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H); LRMS (ES-) 238,9 (M-1).

### Preparación 3

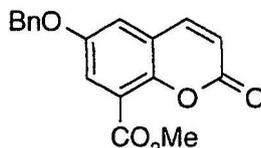
#### 6-Benciloxi-8-bromo-cromen-2-ona (3a)



Disolver la Preparación 2 (66,5 g, 275,89 mmol) en 1,5 l de DMF seco. Agregar  $K_2CO_3$  pulverizado finamente (malla 325) (91,56 g, 662,13 mmol) seguido por bromuro de bencilo (56,63 g, 331,07 mmol). Agitar rápidamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Agregar 2 l de EtOAc, lavar con  $H_2O$  (1 x 2 l), LiCl al 10% (3 x, volumen total de 4 l) y salmuera. Secar con  $Na_2SO_4$ , filtrar y *civ* para dar un sólido marrón. Disolver en EtOAc caliente (2 l), eliminar por filtración un sólido marrón insoluble, agregar hexano (-500 ml) y dejar enfriar lentamente durante toda la noche. Eliminar por filtración el sólido marrón resultante. Esto produce 50,3 g de un material marrón oscuro. Una segunda cosecha agotó el filtrado. Esto produce 8,1 g de un sólido castaño. Reducir el volumen del filtrado a -500 ml y colocar en un tapón de gel de sílice (1kg, eluido con EtOAc/hexano 1:1) para dar 14,9 g más de un sólido marrón más oscuro. El rendimiento combinado total es de 73,3 g (80%) de Preparación 3. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,45 -7,32 (m, 6H), 6,53 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 5,15 (s, 2H).

### Preparación 4

#### Éster metílico del ácido 6-benciloxi-2-oxo-2H-cromeno-8-carboxílico (4)



Cargar un matraz presurizado con la Preparación 3 (33 g, 99,65 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (2,24 g, 9,96 mmol), dppf (6,63 g, 11,96 mmol) y  $NaHCO_3$  (10,5 g, 119,58 mmol). Airear con  $N_2$ , agregar MeOH (525 ml) y posteriormente con DMSO (350 ml), airear con  $N_2$  de nuevo, y posteriormente con CO a 30 psi Calentar hasta 80 °C, la presión su be a 30 psi ( $2,07 \times 10^5$  N/m $^2$ ). Dejar agitar 24 horas, el material se disuelve lentamente. Dejar enfriar y agitar durante toda la noche. Se forman cristales. Eliminar por filtración los cristales, lavar con EtOAc, combinar los filtrados, eliminar la mayor parte del MeOH, diluir con EtOAc, lavar 3x con  $H_2O$ , salmuera, secar con  $Na_2SO_4$ , filtrar, concentrar y combinar con los cristales. Pasar el sólido marrón oscuro por un tapón de gel de sílice (1 kg, elución con EtOAc/hexano 1:1) para obtener un sólido naranja. Recristalizar en  $CH_2Cl_2$ /hexano (varias cosechas) para dar 23,1 g (75%) de Preparación 4. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,4 -7,35 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,55 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); LRMS (ES+) 311,04 (M+1).

### Preparación 5

#### 8-bromo-6-metoximetoxi-2-oxo-2H-cromeno (3b)

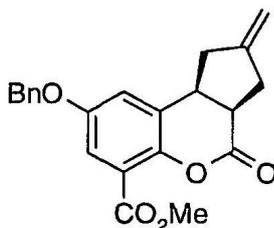


Agregar  $BBr_3$  (0,75 ml, 8 mmol) a la Preparación 3 (662 mg, 2,0 mmol) en 20 ml de diclorometano a 0 °C. Dejar agitar durante 15 min. Agregar 8 ml de metanol y concentrar a continuación. Adsorber en 6 g de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea (40 g, A/B 10-50%, A = MeOH al 10% en EtOAc, B = hexanos) para dar 476 mg de 8-bromo-6-hidroxi-cromen-2-ona (3). Agregar clorometil metil éter (0,18 ml) a una disolución de 8-

bromo-6-hidroxi-cromen-2-ona (476 mg, 1,97 mmol) y  $K_2CO_3$  (660 mg, 4,77 mmol) en 10 de DMF. Dejar la disolución agitar durante toda la noche, agregar 0,09 ml más de clorometil metil éter, dejar agitar 2 h, diluir con EtOAc, lavar con agua, agua:salmuera 1:1, salmuera, secar ( $Na_2SO_4$  filtrar y concentrar para dar 524 mg (1,84 mmol, 93%) de Preparación 5. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,63 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 7,50 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 7,12 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 6,46 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz), 5,20 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

#### Preparación 6

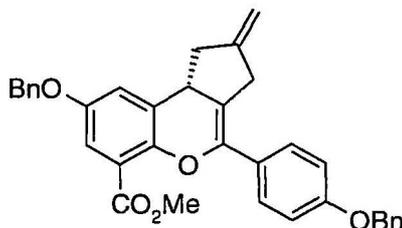
Éster metílico del ácido 8-benciloxi-2-metileno-4-oxo-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno-6-carboxílico (5)



A una disolución de la Preparación 4 (198 mg, 0,64 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (17 mg, 0,076 mmol) en 4 ml de THF agregar 2-(acetoximetil)alil-trimetilsilano (0,163 ml, 0,122 mmol) seguido por fosfito de triisopropilo (0,12 ml, 0,49 mmol). Tras agitar a 60 °C durante toda la noche, enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, concentrar bajo presión reducida, y diluir con EtOAc. Lavar la disolución con bicarbonato de sodio acuoso concentrado y salmuera. Secar con  $Na_2SO_4$ , y concentrar a continuación hasta un aceite. Purificar el material mediante cromatografía en gel de sílice (10 g, 10 a 30% de EtOAc/Hex durante 30 min a 35 ml/min) para dar 80 mg (0,208 mol, 63%) de Preparación 6 y 30 mg (0,091 mmol, 27%) de material de partida recuperado. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48-7,36 (m, 6H), 7,01 (d, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 5,10 (s, 2H), 5,01 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,43 (dt, 1H,  $J = 7,5, 3,1$  Hz), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,43 (m, 1H).

#### Preparación 7

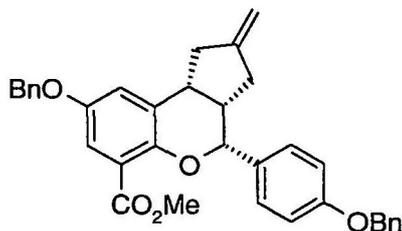
Éster metílico del ácido 8-Benciloxi-4-(4-benciloxi-fenil)-2-metileno-1,2,3,9b-tetrahydro-ciclopenta[c]cromeno-6-carboxílico (6)



A una disolución de p-benciloxibromobenceno (2,17 g, 8,25 mmol) en 82 ml de THF a -78°C agregar t-BuLi (9,7 ml) de una disolución de 1,7 M en pentano, 16,5 mmol) seguido inmediatamente por  $ZnCl_2$  (8,25 ml de una disolución 1 M en éter, 8,25 mmol). Dejar calentar la disolución hasta 0 °C y dejar reposar hasta que el triflato de enol preparado según se ha descrito anteriormente esté listo. Enfría una disolución de Preparación 6 (2,0 g, 5,49 mmol) en 55 ml de THF a -78 °C. Agregar LiHMDS (6,6 ml de una disolución 1 M en hexanos, 6,6 mmol). Agitar durante 45 min. Agregar mediante una cánula una disolución de N-(5-cloro-2-piridil)triflimida (2,59, 6,6 mmol) en 5 ml de THF. Calentar hasta 0 °C y agitar durante 2 h. Diluir la disolución con EtOAc, lavar 2x con HCl 1 M, bicarbonato sódico saturado acuoso, y salmuera, secar con  $Na_2SO_4$ , filtrar, y concentrar. Agregar mediante una cánula la disolución del aril cinc descrita anteriormente al triflato de enol anteriormente descrito y  $Pd(PPh_3)_4$  (634 mg, 0,55 mmol). Calentar la disolución hasta 60 °C durante 1 h. Enfría la disolución hasta temperatura ambiente, diluir con EtOAc, lavar con bicarbonato sódico saturado acuoso, salmuera, secar con  $Na_2SO_4$ , filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (columna Biotage de 40 l,  $CH_2Cl_2$ / hexanos 30-80%, durante 60 min a 50 ml/min) para dar 1,13 g (2,13 mmol, 39%) de Preparación 7. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76-7,72 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 11H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H,  $J = 1,3, 3,1$  Hz), 5,15 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,11-5,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

#### Preparación 8

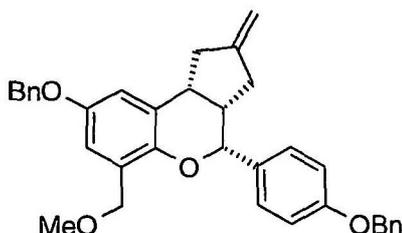
Éster metílico del ácido 8-benciloxi-4-(4-benciloxi-fenil)-2-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta

**[c]cromeno-6-carboxílico (7)**

5

Agregar mediante una cánula una disolución de Preparación 7 (1,10 g, 2,07 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una disolución de TFA (780 mg, 6,84 mmol) y Et<sub>3</sub>SiH (3,3 ml, 20,7 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. Agitar durante 5 min e inactivar con bicarbonato sódico saturado acuoso. Lavar la disolución orgánica dos veces con bicarbonato sódico saturado acuoso, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar, y concentrar. Purificar mediante cromatografía con gel de sílice (columna Biotage 40M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ hexanos 50-100% durante 60 min a 50 ml/min) para dar 800 mg (1,50 mmol, 73%) de Preparación 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,34 (m, 13H), 7,08-7,03 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,79-4,75 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,60 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 2,37 (m, 1H), 2,12 (d, 1H, J = 17,1 Hz).

10

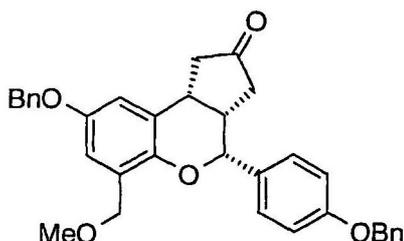
**Preparación 9****8-Benciloxi-4-(4-benciloxi-fenil)-6-metoximetil-2-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c] cromeno (8)**

20

Agregar LAH (7,15 ml de disolución 1 M en THF, 7,15 mmol) a una disolución de Preparación 8 (763 mg, 1,43 mmol) en 8 ml de THF a 0 °C. Dejar la disolución agitar 2 h e inactivar con 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y 5 ml de NaOH 1 M. Diluir con EtOAc y agitar durante 30 min. Separar y volver a extraer la disolución acuosa 2x con EtOAc. Lavar las disoluciones orgánicas combinadas con salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar para dar 719 mg del alcohol. A una disolución del alcohol (698 mg, 1,38 mmol) en 14 ml de THF a 0 °C agregar hidruro de sodio (110 mg de dispersión en aceite al 60%, 2,75 mmol). Dejar agitar durante 30 min y a continuación agregar yoduro de metilo (0,17 ml, 2,73 mmol). Retirar el baño de enfriamiento y agitar durante 2 h. Enfriar hasta 0 °C e inactivar con cloruro de amonio acuoso saturado, diluir con EtOAc, lavar con ½ salmuera, salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar, y concentrar. Purificar mediante cromatografía con gel de sílice (40 g, EtOAc/hexanos 10-25% durante 45 min a 35 ml/min) para dar 611 mg (1,18 mmol, 85%) de Preparación 9. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,33 (m, 12H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,80-4,72 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,60 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,47 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 2,39 (m, 1H), 2,09 (dd, 1H, J = 7,9, 15,8 Hz).

25

30

**Preparación 10****8-Benciloxi-4-(4-benciloxi-fenil)-6-metoximetil-1,3a,4,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]cromen-2-ona (9)**

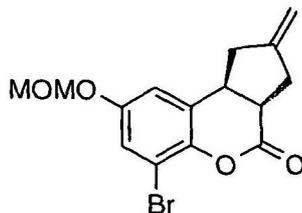
40

Agregar tetróxido de osmio (0,73 ml de una disolución al 2,5 % en peso en t-BuOH, 0,058 mmol) a una disolución de Preparación 9 (598 mg, 1,15 mmol), N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,18 mmol), y N-metilmorfolina-N-óxido (270 mg, 2,30 mmol) en 10 ml de THF y 5 ml de agua. Agitar durante toda la noche y a continuación agregar 5 ml de THF, 5

ml de agua y peryodato de sodio (1,2 g, 5,61 mmol). Dejar agitar 4 h. Inactivar con una disolución 1:1 de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Dejar agitar 30 min. Separar y volver a extraer la disolución acuosa 2x con EtOAc. Lavar las disoluciones orgánicas combinadas con una disolución 1:1 de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía con gel de sílice (40 g, 10-30% A/B, 10-30%, A = EtOAc, B = 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en hexanos) para dar 508 mg (0,976 mmol, 85%) de Preparación 10. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,34 (m, 12H), 7,06-7,03 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 5,17 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,91 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 3,47 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H, J = 8,4, 18,5 Hz), 2,63 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,32 (dd, 1H, J = 12,3, 18,5 Hz), 2,04 (dd, 1H, J = 7,9, 18,9 Hz)

## 10 Preparación 12

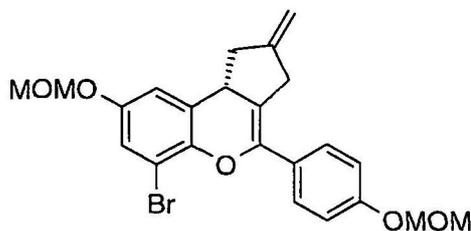
### 6-Bromo-8-metoximetoxi-2-metileno-2,3,3a,9b-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]cromen-4-ona (11)



La Preparación 12 se preparó a partir de la Preparación 5 de forma similar a la de la Preparación 6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,96-4,94 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,37 (dt, 1H, J = 9,7, 7,0 Hz), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,36 (m, 1H).

## 20 Preparación 13

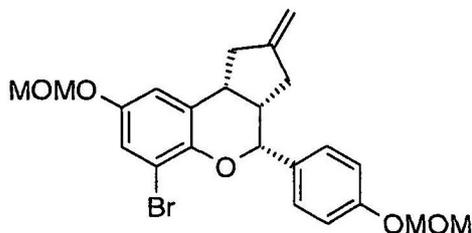
### 6-Bromo-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-2-metileno-1,2,3,9b-tetrahidro-ciclopenta[c]cromeno (12)



La Preparación 13 se preparó a partir de la Preparación 12 de forma similar a la de la Preparación 7. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J = 2,6, 0,9 Hz), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, J = 2,6, 0,9 Hz), 5,19 (s, 2H), 5,11 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,02 (bs, 1H), 4,95 (bs, 1H), 3,91 (t, 1H, J = 10,1 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H, J = 6,6, 13,6 Hz), 2,44 (m, 1H).

## 30 Preparación 14

### 6-Bromo-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-2-metileno-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno (13)

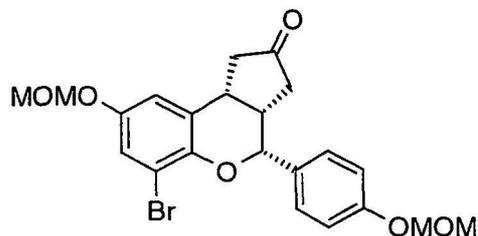


La Preparación 14 se preparó a partir de la Preparación 13 de forma similar a la de la Preparación 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 2,6, 0,9 Hz), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J = 2,6, 0,9 Hz), 5,17 (s, 2H), 5,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 5,06 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 4,75 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 3,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,58 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 2,28 (m, 1H), 2,06 (dd, 1H, J = 8,4, 16,7 Hz).

## Preparación 15

## 6-Bromo-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-1,3a,4,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]cromen-2-ona (14)

5



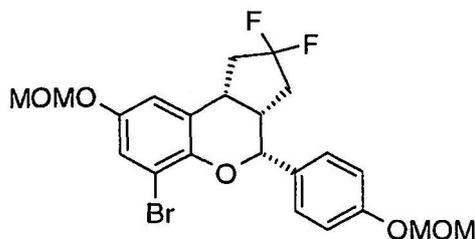
La Preparación 15 se preparó a partir de la Preparación 14 de forma similar a la de la Preparación 10. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,37 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H,  $J = 3,1, 0,9$  Hz), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H,  $J = 3,1, 0,9$  Hz), 5,18 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,07 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz), 5,06 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz), 3,87 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 3,47 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,79 (ddd, 1H,  $J = 1,3, 8,4, 18,5$  Hz), 2,58 (d, 1H,  $J = 18,5$  Hz), 2,21 (dd, 1H,  $J = 11,0, 18,0$  Hz), 2,01 (dd, 1H,  $J = 7,9, 18,5$  Hz).

10

## Preparación 16

## 6-Bromo-2,2-difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno (15)

15



20

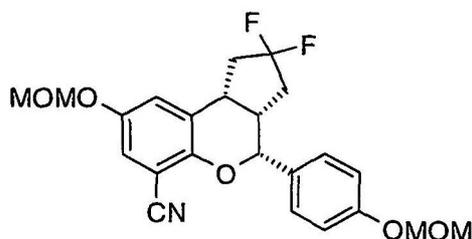
Agitar una disolución de Preparación 15 (465 mg, 1,0 mmol) en 3 ml de trifluoruro de (dietilamino)azufre y 3 ml de dicloroetano en un tubo de cultivo de 16 x 150 mm a 40 °C durante toda la noche. Inactivar por adición lenta de la disolución a una disolución en agitación de cloruro de metileno:bicarbonato sódico saturado acuoso 1:1. Separar y lavar la disolución orgánica con bicarbonato sódico saturado acuoso, salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar, y concentrar. Absorber el material en 4 g de gel de sílice y purificar mediante cromatografía con gel de sílice (40 g, A/B 0 a 20%, A = EtOAc, B =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 10% en hexanos) para dar 420 mg (0,86 mmol, 86%) de Preparación 16. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H,  $J = 2,6, 0,9$  Hz), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 2,6, 0,9$  Hz), 5,19 (s, 2H), 5,11 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz), 5,09 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 5,06 (bs, 1H), 3,68 (dt, 1H,  $J = 3,0, 8,8$  Hz), 2,95 (ddt, 1H,  $J = 2,6, 15,4, 7,9$  Hz), 2,75 (m, 1H), 2,30 (dq, 1H,  $J = 3,1, 15,4$  Hz), 2,10 (m, 1H), 1,89 (m, 1H)

25

## Preparación 17

## 2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-6-carbonitrilo (16)

35



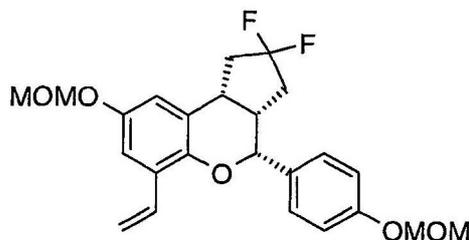
Agregar 0,5 ml de propionitrilo a un vial de 4 ml que contiene Preparación 16 (24 mg, 0,05 mmol), yoduro de cobre(I) (7 mg, 0,037 mmol), cianuro sódico (36 mg, 0,73 mmol), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21 mg, 0,018 mmol). Burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 min, cerrar herméticamente, y calentar hasta 90 °C con agitación durante toda la noche. Diluir la disolución con EtOAc, lavar con agua, salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar, y concentrar. Absorber el material en 500 mg de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 0-20%, A = EtOAc, B =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 10% en hexanos) para dar 17 mg (0,034 mmol, 79%) de Preparación 17. RMN  $^1\text{H}$

40

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,33 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H, *J* = 0,9, 3,1 Hz), 7,07-7,03 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H, *J* = 0,9, 3,1 Hz), 5,17 (s, 2H), 5,11 (bs, 1H), 5,10 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,08 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,65 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 2,95 (ddt, 1H, *J* = 2,2, 7,5, 14,9 Hz), 2,73 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

### Preparación 18

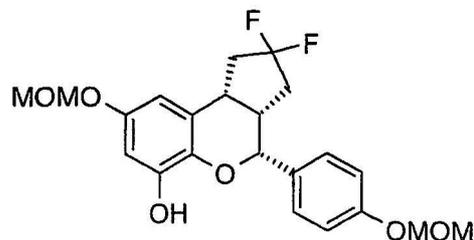
5 **2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-6-vinil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c] cromeno (17)**



10  
15  
20  
Agregar 0,45 ml de tolueno, 0,1 ml de etanol absoluto, y dibutil éster del ácido vinilborónico (0,030 ml, 0,136 mmol) a un vial de 4 ml que contiene Preparación 16 (30 mg, 0,062 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 0,0061 mmol). Burbujear nitrógeno en la disolución durante 5 min, cerrar herméticamente, y calentar hasta 80 °C con agitación durante toda la noche. Diluir la disolución con EtOAc y lavar con salmuera. Volver a extraer la disolución acuosa con EtOAc. Lavar las disoluciones orgánicas combinadas with salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar, y concentrar. Adsorber el material to 500 mg de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 0-20%, A = EtOAc, B = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10% en hexanos) para dar 12 mg (0,028 mmol, 45%) de Preparación 18. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,33 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 4H), 6,74 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 5,77 (dd, 1H, *J* = 1,3, 18,1 Hz), 5,28 (dd, 1H, *J* = 1,3, 12,3 Hz), 5,20 (s, 2H), 5,15 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz), 5,13 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 5,02 (bs, 1H), 3,67 (dt, 1H, *J* = 3,1, 11,0 Hz), 3,50 (s, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

### Preparación 19

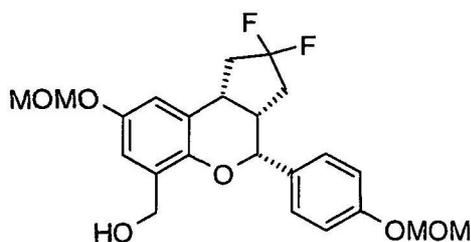
25 **2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-6-ol (18)**



30  
35  
40  
A una disolución de Preparación 16 (49 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de THF, a -78°C agregar metil litio (0,032 ml de una disolución 1,6 M en Et<sub>2</sub>O, 0,05 mmol) seguido por n-butil litio (0,126 ml de una disolución 1,6 M en hexanos, 0,20 mmol). Agitar la disolución durante 10 min y a continuación agregar borato de triisopropilo (0,070 ml, 0,30 mmol). Agitar la disolución durante 15 min y a continuación agregar 0,1 ml de ácido acético y 0,1 ml de peróxido de hidrógeno. Agitar la disolución durante toda la noche. Diluir la disolución con EtOAc, lavar con salmuera, salmuera:sulfito sódico acuoso saturado 1:1, bicarbonato sódico saturado acuoso, salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Adsorber el material en 1,0 g de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (10 g, A/B 0-20%, A = EtOAc, B = 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en hexanos) para dar 38 mg (0,090 mmol, 90%) de Preparación 19. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 6,35 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 5,68 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,11 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz), 5,09 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz), 5,04 (bs, 1H), 3,64 (dt, 1H, *J* = 2,6, 10,0 Hz), 3,50 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,84 (ddt, 1H, *J* = 2,2, 12,3, 7,5 Hz), 2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (dt, 1H, *J* = 7,5, 14,5 Hz).

### Preparación 20

**[2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-6-il]-metanol (19)**



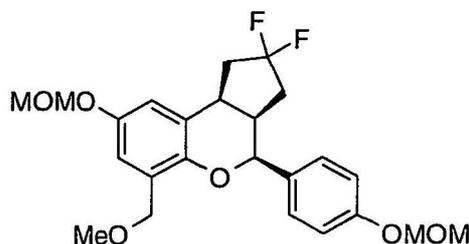
5

A una disolución de Preparación 16 (97 mg, 0,20 mmol) en 2 ml de THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  agregar metil litio (0,062 ml de una disolución 1,6 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0,10 mmol) seguido por n-butil litio (0,25 ml de una disolución 1,6 M en hexanos, 0,40 mmol). Agitar la disolución durante 15 min y a continuación agregar DMF (0,077 ml, 1,0 mmol). Agitar la disolución durante 30 min y a continuación inactivar la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado. Dejar calentar la disolución hasta temperatura ambiente, separar; y volver a extraer la disolución acuosa con EtOAc. Lavar las disoluciones orgánicas combinadas with  $\frac{1}{2}$  salmuera, salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar. Disolver el material en 1 ml de THF y 1 ml de metanol. Agregar borohidruro sódico (35 mg, 0,93 mmol). Dejar la disolución agitar durante 30 min e inactivar la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado. Diluir la disolución con EtOAc, lavar con salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar. Adsorber el material en gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (10 g, A/B 0-30% , A = EtOAc, B =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 10% en hexanos) para dar 68 mg (0,16 mmol, 87%) de Preparación 20. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,27 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,91 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 6,72 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 5,17 (s, 2H), 5,11 (d, 1H,  $J = 10,5$  Hz), 5,09 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz), 5,03 (bs, 1H), 4,73 (dd, 1H,  $J = 6,6, 13,2$  Hz), 4,68 (dd, 1H,  $J = 6,6, 13,2$  Hz), 3,66 (dt, 1H,  $J = 3,5, 8,8$  Hz), 3,47 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,86 (ddt, 1H,  $J = 2,2, 10,1, 7,5$  Hz), 2,72 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,18 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 2,13 (m, 1H), 1,86 (dt, 1H,  $J = 7,5, 14,5$  Hz).

20

#### Preparación 21

#### 2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-6-metoximetil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno (20).



25

A una disolución de Preparación 20 (411 mg, 0,94 mmol) en 10 ml de THF a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  agregar hidruro de sodio (75 mg de dispersión en aceite al 60%, 1,88 mmol). Dejar agitar durante 15 min y a continuación agregar yoduro de metilo (0,12 ml, 1,92 mmol). Dejar calentar la disolución lentamente hasta temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Agregar otra porción de hidruro de sodio (75 mg de dispersión en aceite al 60%, 1,88 mmol) y yoduro de metilo (0,12 ml, 1,92 mmol) y dejar agitar durante 4 h. Inactivar con cloruro de amonio acuoso saturado, diluir con EtOAc, separar, volver a extraer con EtOAc, lavar las disoluciones orgánicas combinadas con salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar, y concentrar. Purificar mediante cromatografía con gel de sílice (Columna Biotage 40S, 10:90:0 a una relación 10:65:25 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexanos:EtOAc durante 60 min a 50 ml/min) para dar 384 mg (0,85 mmol, 91%) de Preparación 21. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,29 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 6,71 (dd, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 5,17 (s, 2H), 5,12 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 5,09 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 4,99 (bs, 1H), 4,54 (d, 1H,  $J = 12,7$  Hz), 4,50 (d, 1H,  $J = 12,7$  Hz), 3,65 (dt, 1H,  $J = 3,1, 9,7$  Hz), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,86 (ddt, 1H,  $J = 2,6, 12,3, 7,9$  Hz), 2,70 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,82 (dt, 1H,  $J = 7,9, 14,9$  Hz).

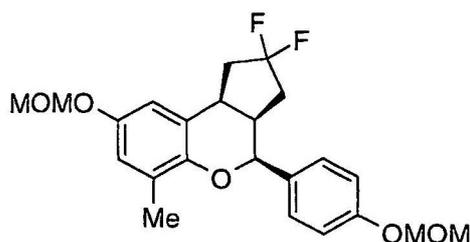
30

35

40

#### Preparación 22

#### 2,2-Difluoro-8-metoximetoxi-4-(4-metoximetoxi-fenil)-6-metil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta [c]cromeno (20)



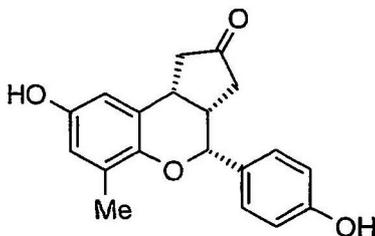
5

A una disolución de Preparación 21 (192 mg, 0,43 mmol) en 2 ml de THF agregar una suspensión de 70 mg de Pd/C al 10% en 2 ml de iPrOH. Airear la disolución con hidrógeno a 60 psi ( $4,14 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ ). Dejar la disolución agitar durante 2 h. Filtrar la disolución y concentra. Purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (40 g, A/B 0-30%, A = EtOAc, B =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 10% en hexanos) para dar 128 mg (0,30 mmol, 71%) de Preparación 22. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,34 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,75 (d, 1H,  $J = 3,1 \text{ Hz}$ ), 6,63 (d, 1H,  $J = 2,6 \text{ Hz}$ ), 5,20 (s, 2H), 5,12 (d, 1H,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ ), 5,09 (d, 1H,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ ), 5,00 (bs, 1H), 3,66 (dt, 1H,  $J = 3,5, 9,7 \text{ Hz}$ ), 3,50 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,89 (ddt, 1H,  $J = 2,6, 12,7, 7,9 \text{ Hz}$ ), 2,73 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,84 (dt, 1H,  $J = 7,0, 14,5 \text{ Hz}$ ).

10

**Ejemplo 1**

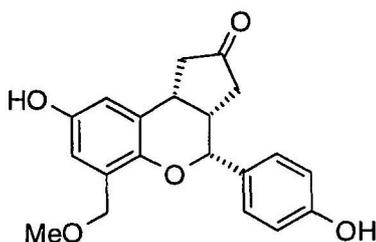
15

**8-Hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-1,3a,4,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]cromen-2-ona**

20

A una disolución de Preparación 10 (57 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de THF agregar una suspensión de 20 mg de Pd/C al 10% en 1 ml de iPrOH. Airear la disolución con hidrógeno a presión ambiente. Dejar la disolución agitar 1 h. Filtrar la disolución y concentrar. Adsorber el material en 500 mg de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 30-60%, A = MeOH al 10% en EtOAc, B = hexanos) para dar el Ejemplo 1. HRMS calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ : 311,1283; encontrado: 311,1263 (M+H).

25

**Ejemplo 2****8-Hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-6-metoximetil-1,3a,4,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]cromen-2-ona**

30

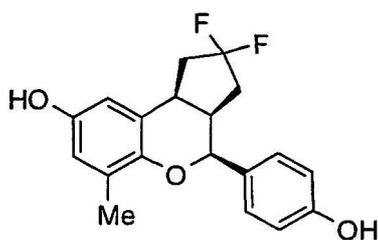
A una disolución de Preparación 10 (26 mg, 0,05 mmol) en 0,5 ml de THF agregar una suspensión de 6 mg Pd/C al 5% en 0,5 ml de iPrOH. Airear la disolución con hidrogeno a presión ambiente. Dejar la disolución agitar 4 h. Seguir la reacción cuidadosamente mediante TLC para evitar una reducción excesiva. Filtrar la disolución y concentrar. Adsorber el material en 500 mg de gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 30-60%, A = MeOH al 10% en EtOAc, B = hexanos) para dar el Ejemplo 2. HRMS calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ : 363,1209; encontrado: 363,1245 (M+Na).

35

**Ejemplo 3**

40

**2,2-Difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-8-ol**



5

El Ejemplo 3 se preparó a partir de la Preparación 22 de forma similar a la de la ejemplo 5. Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, iPrOH/Heptano).

Enantiómero A: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,24-7,28 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,46 (d 1H,  $J = 2,6$  Hz), 6,38 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 4,90 (bs, 1H), 3,60 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). HPLC (Chiralpak AD, 60/40 Heptano/*i*-PrOH; 1ml/min;  $t_R = 4,0$  min). LRMS: 331,2 (M-H).

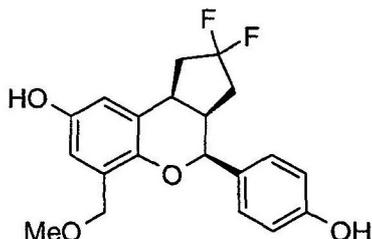
10

Enantiómero B: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,24-7,28 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,46 (d, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 6,38 (d, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 4,90 (bs, 1H), 3,60 (t, 1H,  $J = 6,2$  Hz), 2,88 (ddt, 1H,  $J = 2,2, 11,8, 7,5$  Hz), 2,66 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). HPLC (Chiralpak AD, 60/40 Heptano/*i*-PrOH; 1ml/min;  $t_R = 5,1$  min). LRMS: 331,2 (M-H).

15

#### **Ejemplo 4**

#### **2,2-Difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-6-metoximetil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-8-ol**



20

El Ejemplo 4 se preparó a partir de la Preparación 21 de forma similar a la de la ejemplo 5. Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, iPrOH/Heptano).

Enantiómero A: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,23-7,27 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 6,52 (d, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 4,94 (bs, 1H), 4,50 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz), 4,45 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz), 3,62 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 3,37 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). HPLC (Chiralpak AD, 60/40 Heptano/*i*-PrOH; 1ml/min;  $t_R = 3,8$  min). LRMS: 361,12 (M-H).

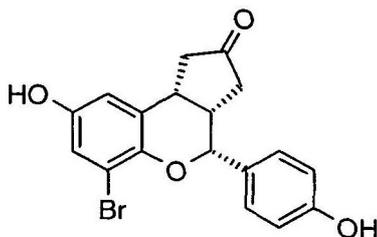
25

Enantiómero B: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,23-7,27 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz), 6,52 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz), 4,94 (bs, 1H), 4,50 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz), 4,45 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz), 3,62 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 3,37 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). HPLC (Chiralpak AD, 60/40 Heptano/*i*-PrOH; 1ml/min;  $t_R = 5,5$  min). LRMS: 361,13 (M-H).

30

#### **Ejemplo 5**

#### **8-Hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-6-metoximetil-1,3a,4,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]cromen-2-ona**



35

A una disolución de Preparación 15 (25 mg, 0,054 mmol) en 0,5 ml de THF agregar 0,25 ml de HCl acuoso 5 M. Dejar la disolución agitar durante toda la noche. Diluir con EtOAc y un poco de MeOH para la solubilidad y lavar con bicarbonato sódico saturado acuoso. Volver a extraer la disolución acuosa con MeOH al 5% en EtOAc. Secar las disoluciones orgánicas combinadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar. Adsorber el material en 500 mg de gel de sílice y

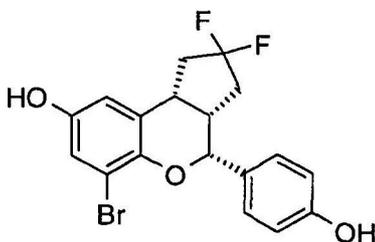
40

purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, AVB 30-60%, A = MeOH al 10% en EtOAc, B = hexanos) para dar el Ejemplo 5. HRMS calc. para  $C_{18}H_{14}BrO_4$ : 375,0055; encontrado: 375,0032 (M-H).

### **Ejemplo 6**

#### **6-Bromo-2,2-difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-8-ol**

5

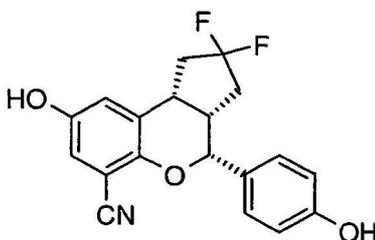


10 El Ejemplo 6 se preparó a partir de la Preparación 16 de forma similar a la de la Ejemplo 5. HRMS calc. para  $C_{18}H_{14}BrF_2O_4$ : 395,0095; encontrado: 395,0107 (M-H).

### **Ejemplo 7**

#### **2,2-Difluoro-8-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno-6-carbonitrilo**

15

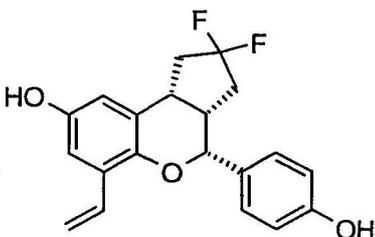


20 El Ejemplo 7 se preparó a partir de la Preparación 17 de forma similar a la de la Ejemplo 5. HRMS calc. para  $C_{19}H_{14}F_2NO_3$ : 342,0942; encontrado: 342,0946 (M-H).

### **Ejemplo 8**

#### **2,2-Difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-6-vinil-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-8-ol**

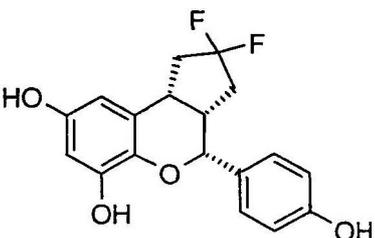
25



El Ejemplo 8 se preparó a partir de la Preparación 18 de forma similar a la de la Ejemplo 5. HRMS calc. para  $C_{20}H_{19}F_2O_3$ : 345,1302; encontrado: 345,1325 (M+1).

### **Ejemplo 9**

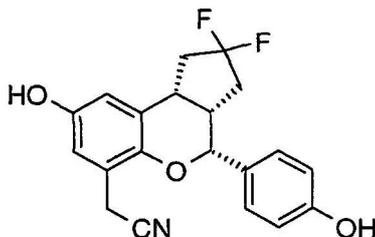
#### **2,2-Difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromeno-6,8-diol**



A una disolución de Preparación 19 en 2 ml de metanol agregar 500 mg de la resina ácida de intercambio iónico Dowex® 50WX2-200. Agitar la disolución lentamente durante toda la noche. Filtrar la disolución y lavar la resina con metanol. Concentrar los filtrados combinados y adsorber el material en gel de sílice. Purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 15-70%, A = MeOH al 10% en EtOAc, B = hexanos) para dar el Ejemplo 9. HRMS calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 335,1095; encontrado: 335,1114 (M+H).

### Ejemplo 10

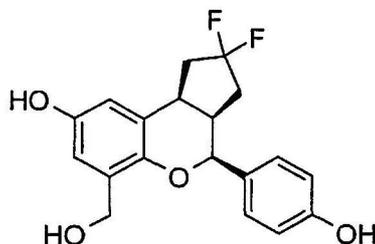
#### [2,2-Difluoro-8-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-6-il]-acetonitrilo



A una disolución de Preparación 20 (58 mg, 0,132 mmol) y trifenil fosfina (175 mg, 0,67 mmol) y acetona cianohidrina (0,125 ml, 1,37 mmol) en 1 ml de THF a 0 °C agregar gota a gota mediante una jeringuilla diisopropilazodicarboxilato (0,13 ml, 0,66 mmol). Dejar calentar lentamente la disolución hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Concentrar la disolución, adsorber el material en gel de sílice, y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (10 g, 0-30% A/B, A = EtOAc, B = 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en hexanos). Disolver el material en 2 ml de THF y agregar 1 ml de HCl acuoso 5 M. Agitar la disolución durante toda la noche. Diluir la disolución con EtOAc y un poco de metanol para la solubilidad, lavar con bicarbonato sódico saturado acuoso, salmuera, secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. Adsorber el material en gel de sílice y purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (4 g, A/B 10-60%, A = 10% metanol en EtOAc, B = hexanos) para dar ejemplo 10. HRMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>3</sub>: 380,1074; encontrado: 380,1060 (M+Na).

### Ejemplo 11

#### 2,2-Difluoro-4-(4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro-ciclopenta[c]cromen-8-ol



El Ejemplo 11 se preparó a partir de la Preparación 20 de forma similar a la de la ejemplo 5. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28-7,24 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,94 (bs, 1H), 4,66 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 2,88 (d, 1H, J = 2,2, 7,9 Hz), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), LRMS: 347,2 (M-H).

### Procedimientos de ensayo

#### Ensayo de unión a ER

Se lleva a cabo el ensayo de unión a ER con competición en un tampón que contiene ácido N-[2-hidroxi-etil]piperazina-N'-[2-etanosulfónico 50 mM (Hepes) pH 7,5, EDTA 1,5 mM, 150 mM NaCl, glicerol 10%, 1 mg/ml de ovoalbúmina, DTT 5 mM, 0,025 μCi por pocillo de 3H-Estradiol (NEN nº NET517 a 118 Ci/mmol, 1 mCi/ml), y 10 ng/pocillo de Receptor ER-α o ER-β (Pan Vera). Se añadieron los compuestos de competición a 10 concentraciones diferentes. Se determinó la unión no específica en presencia de 1 μM de E2 (17-β Estradiol, Sigma, St. Louis, MO). Se incubó la reacción de unión (140 μl) durante 4 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadieron 70 μl de tampón de carbón vegetal recubierto con dextrano frío (DCC) a cada reacción (se preparó tampón DCC añadiendo 0,75 g de carbón vegetal [Sigma] y 0,25 g de dextrano [Farmacia] por 50 ml de tampón de ensayo). Las placas de incubación se mezclaron durante 8 minutos en un agitador orbital a 4°C y a continuación se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se transfirió una alícuota de 120 μl de la mezcla a otra placa de fondo plano de color blanco de 96 pocillo (Costar) y se añadieron a cada pocillo 175 μl de fluido de centelleo Wallac Optiphase Hisafe 3. A continuación se sellaron las placas

5 y se agitaron vigorosamente en un agitador orbital. Tras una incubación de 2,5 h, se hizo recuento de la radioactividad en un contador Wallac Microbeta. Se calcularon la  $Cl_{50}$  y el porcentaje de inhibición a 10  $\mu$ M. se determinó la  $K_d$  del  $^3$ H-Estradiol mediante la saturación unión a los receptores ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ . Los valores de la  $Cl_{50}$  de los compuestos se convirtieron a valores  $K_i$  usando la ecuación de Cheng-Prusoff y se determinaron los valores de la  $K_d$  mediante el ensayo de saturación unión.

Los compuestos preferidos se unen al receptor ER- $\beta$  con una  $K_i$  de menos de 20 nM. Los compuestos más preferidos se unen al receptor ER- $\beta$  con una  $K_i$  de menos de 1 nM. Los compuestos que son selectivos a la unión con el receptor Ear- $\beta$  en comparación con el receptor ER- $\alpha$  se unen al receptor ER- $\beta$  con una  $K_i$  inferior en comparación con la  $K_i$  para el receptor ER- $\alpha$ .

10 Tal como se determinó mediante el ensayo anterior, los compuestos de los ejemplos 1-11 presentaron afinidades de unión ( $K_i$ ) al subtipo ER- $\alpha$  en el intervalo de aproximadamente 4 - > 1000 nM y al subtipo ER- $\beta$  en el intervalo de aproximadamente 0,3-120 nm. Además, debe señalarse que el compuesto del Ejemplo 4, el enantiómero A, presenta en el presente documento una relación de selectividad ( $K_i$  de ER- $\alpha$  /  $K_i$  de ER- $\beta$ ) de 9,1. En contraste, el Ejemplo 1 de la solicitud PCT publicada WO 03/044006 A1 tiene una relación de selectividad de 8.

#### 15 Ensayo del agonista de ER

Se puede determinar también la actividad de los compuestos de la invención a partir del(de los) ensayo(s) descrito(s) en Harris, H. A.; Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S. *Endocrinology*, 143, p. 4172-4177 (2002).

#### Ensayo de xenoinjerto de PCa humano con LNCaP

20 Se valoraron los agonistas de Ear- $\beta$  para sus efectos sobre el crecimiento de xenoinjertos de cáncer prostático (PCa) humano con células LNCaP sensibles a andrógeno en ratones macho Hsd: Sin pelo-nu (Sin pelo atímicos) maduros sexualmente intactos (5-6 semanas de edad). Se inyectaron  $2,0 \times 10^6$  células tumorales LNCaP bilateralmente por la ruta subcutánea en la región pre-traqueal de los ratones macho con testículos intactos. Se castraron los ratones por la ruta escrotal para servir como grupo control positivo. Se administraron los compuestos de ensayo una vez por día mediante administración subcutánea o nasogástrica a niveles de dosis múltiples en un volumen de 0,2 ml en ratones que soportaban un xenoinjerto comenzando el día siguiente tras la inyección del tumor. Se volvieron a formular los compuestos de ensayo semanalmente basándose en un grupo promedio de pesos corporales medios. El vehículo de estos estudios es carboximetilcelulosa al 1% (CMC) con Tween 80 al 0,25%. Se registraron los pesos corporales y las medidas de los tumores semanalmente y se introdujeron directamente en una hoja de cálculo JMP<sup>TM</sup> (SAS; Cary, NC) a partir de la medida de un calibrador electrónico. Se calcularon los volúmenes tumorales en  $mm^3$  en JMP usando la siguiente fórmula:  $L \times W \times H \times 0,5236$ . Se registraron las respuestas tumorales y de peso corporal de los ratones individuales semanalmente. Cuando los volúmenes de los tumores LNCaP entraron en fase logarítmica de expansión, las lesiones se midieron cada 3-4 días. Se determinaron las velocidades de crecimiento usando modelización lineal del logaritmo de los valores tumorales y se determinó el tiempo de fracaso del tratamiento ( $vol$  del tumor =  $1300-1500 mm^3$ ) usando el modelo de extrapolación lineal (SAS; Cary, NC). Debido a las consideraciones humanas de la experimentación animal, se sacrificaron los animales cuando sus volúmenes tumorales alcanzaron  $1200-1400 mm^3$ . En la necropsia se registró la medida final del tumor y de los pesos corporales y se obtuvo sangre completa mediante punción cardíaca y se dejó coagular en hielo. Se transfirió el suero a microtubos Eppendorf de 0,5 ml apropiadamente marcados, y se almacenaron las muestras a  $-80^\circ C$  para el análisis de los biomarcadores.

#### Ensayo de hipertrofia prostática benigna (BPH)

40 Se llevó a cabo un estudio de BPH en ratón esencialmente como una versión modificada del estudio de BPH en rata tal como se ha descrito anteriormente (*Eur J Endocrinol.* Abril de 2004;150(4):591-60313). Ratones machos CD-1 de trece semanas se enjaularon individualmente y se alojaron durante 1 semana y se trataron con vehículo o compuestos a varias dosis diariamente, proporcionadas oralmente en una formulación de carboximetilcelulosa (CMC) al 1% + Tween 80 al 0,25% en PBS, pH 6,8. Al término del estudio, los animales se sacrificaron usando  $CO_2$ , seguido por una recogida de sangre usando punción cardíaca. A continuación los animales se sometieron a necropsia para recoger la próstata ventral, la vesícula seminal y/o los testículos intactos para medir si el peso de los órganos en húmedo cambia entre los grupos de tratamiento. Se determinó una significativa disminución de los pesos de la próstata ventral en comparación con el vehículo del control usando la prueba de Dunnet. Se usó el plasma derivado de estos animales para medir cambios hormonales y se comparó posteriormente con el del vehículo del control. El tejido prostático se enfrió de manera instantánea en una disolución de ARN tardío<sup>TM</sup>, y se obtuvo el ARN total usando el kit RNeasy (Qiagen Corp.). Se usaron cebadores Taqman específicos (véase la siguiente lista), para SGP2 o el agrupamiento, el ARN del ribosoma 18S (Applied Biosystems, Foster City, CA, nº de Catálogo 4310893E) y la cadena pesada de miosina del músculo liso (derivada de la secuencia de Genbank de NM\_013607 de rata) para cuantificar los cambios de biomarcadores en estos tejidos prostáticos usando la PCR en tiempo real.

Cebadores de la PCR

SGP-2 gi 192149 de ratón -61F CGCAGACCGGACTCCAGAT

SGP-2 gi 192149 de ratón -121R CCACGCACAGCAGGAGAAT

SGP-2 TaqMan de ratón.. sonda:

5 SGP-2 gi 192149 de ratón -81T CCAAGGAGGCCACGCCATGAA

Aunque los compuestos ejemplificados de la presente invención demuestran una significativa disminución de los pesos de la próstata ventral en comparación con el vehículo de control de acuerdo con esta prueba, los compuestos preferidos demuestran una significativa disminución en el peso de la próstata a dosis de 10 mg/kg/día o menos.

#### Procedimientos de uso terapéutico y dosificaciones

10 Las diversas enfermedades y dolencias descritas en el presente documento son bien conocidas y apreciadas por los expertos en la materia. Se reconoce también que un experto en la materia puede actuar sobre las enfermedades y dolencias asociadas tratando un paciente actualmente afectado con las enfermedades o dolencias o tratando profilácticamente a un paciente afectado con las enfermedades o dolencias con una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula I.

15 Tanto el médico a cargo del paciente como el experto en la materia pueden determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz, la dosis, el médico a cargo del paciente tiene en cuenta numerosos factores, entre los que se incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de o la implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la característica de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes.

20 Se espera que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I varíe entre aproximadamente 0,001 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día. Un experto en la materia puede determinar las cantidades preferidas.

25 En el tratamiento efectuado a un paciente afectado con las enfermedades y dolencias descritas anteriormente, se puede administrar un compuesto de Fórmula I en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible en una cantidad terapéuticamente eficaz, incluyendo las rutas oral, mediante inhalación, y parenteral. Por ejemplo, se pueden administrar los compuestos de Fórmula I oralmente, mediante la inhalación de un aerosol o polvo seco, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, tópica, y similar. Se prefiere generalmente la administración oral o mediante inhalación para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, por ejemplo, el asma. Un experto en la técnica de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo apropiado de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la enfermedad o el estado de la dolencia que se va a tratar, la etapa de la enfermedad o dolencia, y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de los cuales se determina por la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la ruta escogida de administración, y la práctica farmacéutica normalizada. Los compuestos de la presente invención, aunque eficaces por sí mismos, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácido o sales de adición de base, a objeto de estabilidad, conveniencia de cristalización, aumento de la solubilidad y similares.

35 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I se preparan de manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que puede servir como vehículo o medio del ingrediente activo. Son bien conocidos en la materia los vehículos o excipientes adecuados. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, mediante inhalación, parenteral, o tópica y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, disoluciones, suspensiones, o similares.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina o en comprimidos comprimidos. A objeto de la administración terapéutica oral, se pueden incorporar los compuestos con excipientes y usarse en forma de

comprimidos, pastillas gruesas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones contienen normalmente al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero se puede variar dependiendo de la forma particular y puede estar convenientemente entre un 4% y aproximadamente un 70% en peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Algún experto en la técnica puede determinar las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas gruesas y similares pueden contener también uno o más de los siguientes adyuvantes; ligantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, excipientes tales como almidón o lactosa, agentes desintegrantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, metil salicilato, o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una capsula, puede contener, además de materiales del anterior tipo, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. De esta manera, se pueden revestir comprimidos o píldoras con azúcar, shellac, u otros agentes de revestimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente endulzante y algunos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

A objeto de la administración terapéutica parenteral se pueden incorporar los compuestos de la presente invención en una disolución o suspensión. Estas preparaciones deben contener al menos un 0,1% de un compuesto de la invención, pero pueden variarse entre 0,1 y aproximadamente 50% de su peso. La cantidad del compuesto de Fórmula I presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Una persona experta en la materia puede determinar las composiciones y preparaciones preferidas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también mediante inhalación, tal como mediante aerosol o polvo seco. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bombeo adecuado que dispense los compuestos de la presente invención o una de sus formulaciones. Las formulaciones para administración mediante inhalación de los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en sistemas de fase única, bifásicos, o trifásicos. Están disponibles una variedad de sistemas para la administración mediante aerosoles de los compuestos de fórmula (I). Las formulaciones de polvo seco se preparan tanto aglomerando o moliendo el compuesto de fórmula (I) hasta un tamaño de partículas adecuado o premezclando el compuesto de fórmula (I) aglomerado o molido con un material vehículo adecuado, tal como lactosa y similares. La administración mediante inhalación incluye el contenedor, los activadores, válvulas, subcontenedores, y similares. Un experto en la materia puede determinar los aerosoles y formulaciones de polvo seco preferidos para la administración mediante inhalación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también tópicamente, y cuando se lleva a cabo de esta manera, el vehículo puede comprender adecuadamente una disolución, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes, vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificantes y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de Fórmula I o su sal farmacéutica de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en p/v (peso por unidad de volumen).

Las disoluciones o suspensiones pueden incluir también uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ELI LILLY AND COMPANY

50 <120> BENZOPIRANOS SUSTITUIDOS COMO AGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR BETA DE ESTRÓGENOS

<130> X-16839

<140> US 60/619627

<141> 18-10-2004  
 <160> 3  
 <170> PatentIn versión 3.3  
 <210> 1  
 5 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> construcción sintética  
 10 <400> 1  
 cgcagaccgg actccagat 19  
 <210> 2  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> construcción sintética  
 <400> 2  
 ccacgcacag caggagaat 19  
 20 <210> 3  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 25 <223> construcción sintética  
 <400> 3  
 ccaaggaggc cagccatga a 21

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:

5



Formula I

en la que:

G es  $-CF_2-$  o  $-C(O)-$ ;

R es halo, metilo, etilo o  $R^3-(CH_2)_m-$ ;

10  $R^3$  es ciano, hidroxilo, vinilo, o metoxi; y  
m es 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

G es  $-CF_2-$  o  $-C(O)-$ ;

15 R es halo, metilo, etilo o  $R^3-(CH_2)_m-$ ;

$R^3$  es ciano, hidroxilo, vinilo o metoxi; y

m es 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en el que:

20 G es  $-CF_2-$  o  $-C(O)-$ ; y

R es halo, hidroxilo, ciano, metilo, metoximetilo, cianometilo, hidroximetilo o vinilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

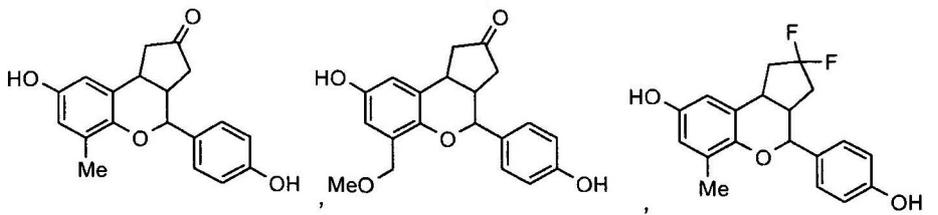
4.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3: en el que:

G es  $-CF_2-$ , y

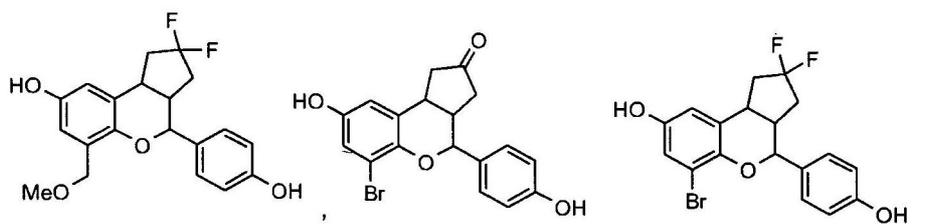
25 R es metilo o metoximetilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

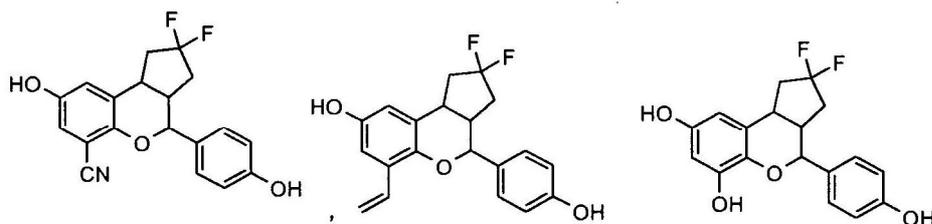
5.- Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



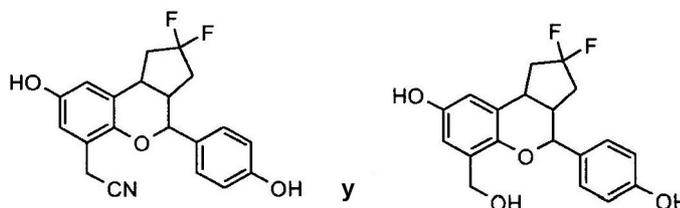
5



10



15



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

6.- Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7.- Uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna.

8.- Uso de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata.